

Darstellung
von Amidinverbindungen des 2-Phenyl-thionaphthens,
des 3-Phenyl-thionaphthens und des Thionaphthens

von
Gerd Lürding
aus
Quakenbrück



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546302_0090

Darstellung
von Amidinverbindungen des 2-Phenyl-thionaphthens,
des 3-Phenyl-thionaphthens und des Thionaphthens

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Gerd Lürding
aus
Quakenbrück

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.



Tag der mündlichen Prüfung : 22. Mai 1968.

Dekan : Universitätsprofessor Dr. W. H a u p t

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1965 bis Januar 1968 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit, für sein stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung zu großem Dank verpflichtet.

Zusammenfassung	1
-----------------------	---

Theoretischer Teil

Trypanocide Diamidine	3
Trypanocide Phenanthridinium- und Chinolinium-Verbindungen ..	11
Eigene Versuche	13
5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid ..	16
2, 5-Di-amidino-thionaphthen-dihydrochlorid	24
5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-thionaphthen-dihydrochlorid und 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen-dihydro- chlorid	27
5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid- dihydrochlorid	29
Verbesserung der Herstellung von 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)- thionaphthen	32
Symmetrische Variationen durch Umsetzung von 5-Amino-2-(4'- amino-phenyl)-thionaphthen und von 5-Cyano-2-(4'-cyano- phenyl)-thionaphthen	35
5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid	38

Experimenteller Teil

5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

Darstellung von Phenyl-phenacyl-sulfiden

(3-Brom-phenyl)-(4'-methyl-phenacyl)-sulfid (Ia)	46
(3-Aethoxy-4-methyl-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid (Ib) ...	47
(3-Brom-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid (Ic)	48
(3-Methyl-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid (Id)	49

Ringschlüsse von Phenyl-phenacyl-sulfiden zu

2-Phenyl- und 3-Phenyl-thionaphthenen

6-Brom-2-(4'-methyl-phenyl)-thionaphthen (II)	52
---	----

6-Aethoxy-5-methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIIb)	53
6-Brom-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIIc)	53
6-Methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIId)	55

5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

p-Thiokresol-methyläther (IV)	56
4'-Brom-2-methylmercapto-5-methyl-benzophenon (VI)	57
5-Methyl-2-carboxy-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen (VIIa) ...	58
5-Methyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIIc)	60
5-Brommethyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIId)	61
5-Formyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VII f)	62
Oxim des 5-Formyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIIg)	63
5-Cyano-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIIh)	64
5-Cyano-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2) (VIIi)	64
5-Cyano-3-(4'-cyano-phenyl)-thionaphthen (VIIj)	65
5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (VII l)	66
2, 4'-Dibrom-4-methylmercapto-benzophenon (IX)	68
S-Phenyl-4-brom-thiobenzoessäure-ester (X)	69
S-(4'-Brom-phenyl)-4-brom-thiobenzoessäure-ester (XI)	70

2. 5-Di-amidino-thionaphthen-dihydrochlorid

Thioglycolsäureäthylester	71
5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2)-aethylester (XIII)	71
5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVa)	72
5-Amino-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVd)	75
5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVe)	76
5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (XIV f)	77
5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-chlorid (XIVg)	78

5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-amid (XIVh)	78
5-Brom-2-cyano-thionaphthen (XIV i)	79
2.5-Di-cyano-thionaphthen (XIV j)	80
2.5-Di-amidino-thionaphthen-dihydrochlorid (XIV l)	82

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

5-Nitro-2-(4'-nitro-benzoyl)-thionaphthen (XVIII)	83
5-Amino-2-(4'-amino-benzoyl)-thionaphthen (XIX)	85
5-Nitro-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXI)	85
5-Amino-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXII)	87
5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXa)	87
5-Cyano-2-(4'-cyano-benzoyl)-thionaphthen (XXb)	90
5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-thionaphthen- dihydrochlorid (XXd)	91

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

5-Brom-2-(4'-brom-benzyl)-thionaphthen (XXe)	93
5-Cyano-2-(4'-cyano-benzyl)-thionaphthen (XXf)	94
5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen- dihydrochlorid (XXh)	95

5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid- dihydrochlorid

5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-cyano-anilid (XXIII) ..	96
5-Cyano-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-cyano-anilid (XXIVa) .	97
5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid- dihydrochlorid (XXIVc)	98

Verbesserung der Herstellung von 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)- thionaphthen

2-(4'-Nitro-benzylmercapto)-5-nitro-benzaldehyd (XXVI)	100
5-Nitro-2-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (XXVIIa)	101
5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen (XXVIIb)	104

5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen (XXVIIc)	106
S-(4-Nitro-benzyl)-thiuronium-chlorid (XXVb)	107
2-Chlor-4', 5-dinitro-stilben (XXVIII)	107
4, 4'-Dinitro-stilben	108

Symmetrische Variationen durch Umsetzung von 5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen und von 5-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-thionaphthen

5-Guanidino-2-(4'-guanidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVII f)	110
5-[(2''-Amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino]-2-[4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVIIg)	111
5-[(2''-Amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino]-2-[4'-(2''-amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino-phenyl]-thionaphthen-dichlorid (XXVIIh)	112
5-(4''-Amidino-phenyl-diazo-amino-2-[4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVII i)	113
5-Thioamido-2-(4'-thioamido-phenyl)-thionaphthen (XXVII m) ...	115
5-ImidazolinyI-(2'')-2-(4'-imidazolinyI-(2'')-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVII l) ..	116

5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid

4-Hydroxymethyl-pyridin-chlorhydrat (XXVIII)	118
4-Chlormethyl-pyridin-chlorhydrat (XXIXa)	119
5-Nitro-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXa)	120
5-Amino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXb)	123
5-Brom-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXd)	124
5-Cyano-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXe)	126
5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid (XXXg) ..	128
5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-5-chlormethylat-4'-hydrochlorid (XXXh)	129
5-Methyl-amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid (XXXI)	130
5-Cyano-2-[1'-methyl-pyridylum-(4')] -thionaphthen-jodid (XXXII)	131

5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-bis-jodmethylat und -bis-chlormethylat	133
<u>Farbreaktionen von Amidino- und Pyridin-Verbindungen</u>	136
<u>Quantitative Bestimmung substituierter Triazene nach L o h r ..</u>	137
 Literaturverzeichnis	 142
 Lebenslauf	 149

Zusammenfassung

Alle Amidino-Verbindungen wurden aus den Cyano-Verbindungen nach der bekannten Methode von P i n n e r hergestellt.

Als Schlüsselverbindung für die Herstellung von 5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid diente 5-Methyl-2-carboxy-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen, welches aus 4-Methylthiophenolmethyläther und 4-Brom-benzoylchlorid sowie Chloressigsäure aufgebaut wurde nach einem auf K r o l l p f e i f e r zurückgehenden Weg.

Als Ausgangsmaterial für 2.5-Di-amidino-thionaphthen-dihydrochlorid diente die bekannte 5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2), welche in 5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2) überführt wurde. Deren Säurechlorid wurde mit 4-Cyano-anilin zum 5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-cyano-anilid umgesetzt, welches zum 5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid-dihydrochlorid führte.

Für das 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-thionaphthen-dihydrochlorid diente das 5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen als Schlüsselsubstanz, welches sich mit Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumchlorid zum 5-Brom-2-(4'-brom-benzyl)-thionaphthen reduzieren ließ, das zum 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen-dihydrochlorid weiterführte.

Als Ausgangsprodukte für 5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen dienten 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd und 4-Nitro- ω -mercapto-acetophenon, welche glatt das 5-Nitro-2-(4'-nitro-benzoyl)-thionaphthen ergaben.

Die bekannten Herstellungsstufen zum 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen wurden verbessert und verbilligt.

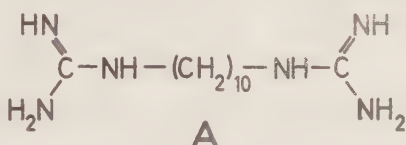
Aus dem 5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid wurden das 5-Guanidino-2-(4'-guanidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid, das 5-(2''-Amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-2-[4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid, das 5-[(2''-Amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino]-2-[4'-(2''-amino-3'', 4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino-phenyl]-thionaphthen-dichlorid, das 5-(4''-Amidino-phenyl-diazo-amino)-2-[4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid und das 5-Imidazoliny-(2'')-2-(4'-imidazoliny-(2'')-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid hergestellt.

Aus 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd und 4-Mercaptomethyl-pyridin entstand in alkalischer Lösung das 5-Nitro-2-pyridyl (4')-thionaphthen, welches in das 5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid überführt wurde, dessen Amidinogruppe mit überschüssigem Methyljodid zu einem Addukt sich umsetzte.

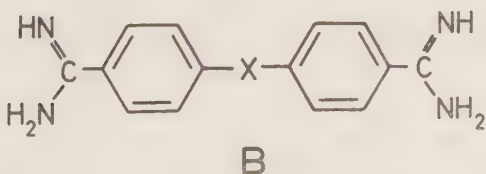
THEORETISCHER TEIL

TRYPANOCIDE DIAMIDINE

Die Beobachtung der trypanociden Wirksamkeit des blutzucker-senkenden Arzneimittels Synthalin^R, 1.10-Di-guanidino-decan-dihydrochlorid, A, durch N. v. J a n s c ó und H. v. J a n s c ó¹⁾,

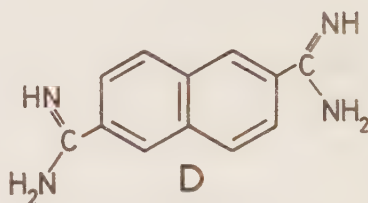
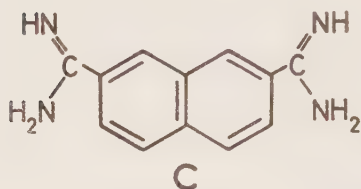


welche die Autoren auf die Blutzuckersenkung zurückführten, und die spätere Feststellung der direkten Trypanosomenwirkung von A durch E. M. L o u r i e und W. Y o r k e²⁾ führten zur Darstellung einer Vielzahl von bibasischen Alkanen durch H. K i n g, E. M. L o u r i e und W. Y o r k e³⁾. Die naheliegenden Variationen sowohl in der Kettenlänge als auch in den basischen, funktionellen Gruppen ergaben einerseits optimale Wirksamkeiten bei Kettenlängen um C₁₀ und andererseits die Überlegenheit der Amidinogruppen gegenüber der Guanidino-, der Amidino-mercapto-methyl- und der Amino-gruppe. Teilweiser oder voller Ersatz der aliphatischen Kette durch aromatische Ringsysteme führte in der Folgezeit zu einer großen Anzahl besonders wirksamer, trypanocider, aromatischer Diamidine der allgemeinen Struktur B.

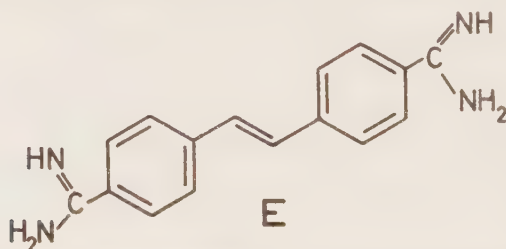


1: X = CH₂

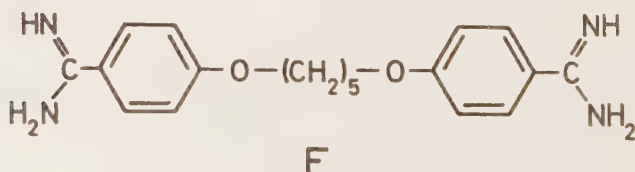
Im einzelnen fanden H. King, E.M. Lourie und W. Yorke ⁴⁾ 1938 und H. King und E.V. Wright ⁵⁾ 1939 eine gute Wirksamkeit von 4,4'-Bis-(guanidino-phenyl)-methan, 4,4'-Bis-(amidino-phenyl)-methan, B 1, sowie eine bessere Wirksamkeit von 2,7-Diamidino-naphthalin, C, gegenüber 2,6-Diamidino-naphthalin, D.



A.J. Ewins und J.N. Ashley ⁶⁾ bei der Firma May & Baker, Ltd., Dagenham, England, verfolgten das allgemeine Strukturprinzip der Formel B weiter, indem sie als Brücke x die Aethylenbrücke einsetzten, und so 1939 zum hochwirksamen, früheren Handelspräparat Stilbamidin ^R, trans-4,4'-Diamidino-stilben, E,

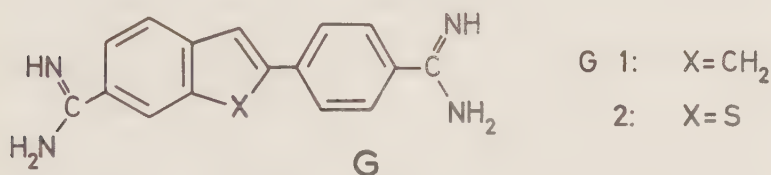


kamen; schließlich synthetisierten J.N. Ashley, H.J. Barber und Mitarbeiter ⁷⁾ 1942 bei derselben Firma das Pentamidin ^R, 1,5-Bis-(4'-amidino-phenoxy)-pentan, F, welches als Handelspro-

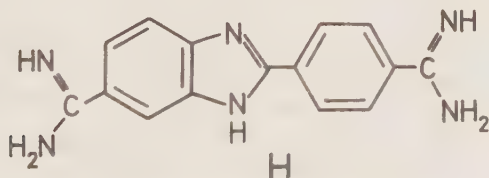


dukt das Stilbamidin^R abgelöst hat.

Die Beobachtung, daß sich das trans-4,4'-Diamidino-stilben erheblich wirksamer und weniger toxisch erwies als das cis-Isomere, und daß sich das trans-Stilbamidin photochemisch unter Einstellung eines Gleichgewichtes in das cis-Isomere umlagerte, führte A. J. Henry^{8,34)} zu der Überlegung, daß beim Stilbamidin eine Festlegung der Doppelbindung in der trans-Form durch Ringschluß zum bisher noch nicht in der Literatur beschriebenen 6-Amidino-2-(4'-



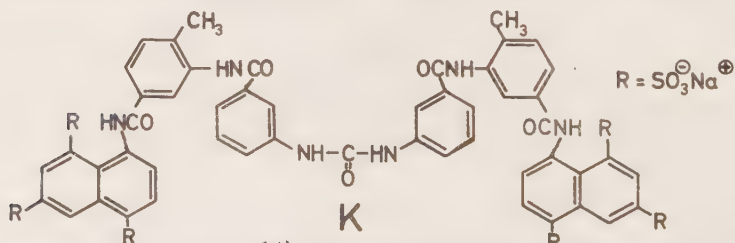
amidino-phenyl)-inden, G 1, eine photochemische Umlagerung und somit Inaktivierung des Stilbamidins unmöglich machen sollte. J. D. Bower, F. F. Stephens und D. G. Wibberly⁹⁾ beschriebene 1950 trypanocide Diamidine aus der Reihe des 2-Phenylbenoxazols, -benzimidazols und -benzthiazols, von denen das 5(bzw. 6)-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzimidazol, H, sich als



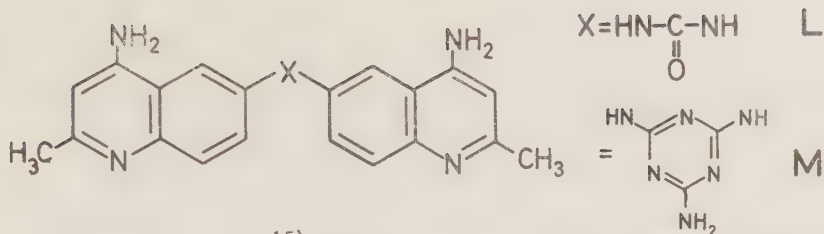
die wirksamste Verbindung dieser Reihe erwies. Im Modell gleichen sich 2-Phenyl-inden und 2-Phenyl-benzimidazol den äußeren Abmessungen nach.

O. D a n n, E. H i e k e mit H. G o e t h ¹⁰⁾ fanden, daß ein Ersatz der CH_2 -Brücke im 2-Phenyl-inden durch eine isotere S-Brücke zu sehr trypanociden Diamidinen führt. Das von E. H i e k e ¹¹⁾ synthetisierte 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen, G 2, besitzt eine ausgezeichnete Wirksamkeit gegen das menschenpathogene Trypanosoma gambiense. Um zu untersuchen, inwieweit die Stellung der beiden Amidinogruppen am 2-Phenyl-thionaphthen in den Positionen 5.6 und 3'.4', für die Wirksamkeit von Bedeutung ist, wurden im hiesigen Institut 1964 von H. H a h n ¹²⁾ das 6-Amidino-2-(3'-amidino-phenyl)-thionaphthen hergestellt sowie das 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-1.1-dioxid und 1965 von H. H. M i s e r r e ¹³⁾ das 5-Amidino-2-(3'-amidino-phenyl)-thionaphthen, das 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen sowie das 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-1.1-dioxid und 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-2.3-dihydro-thionaphthen-1.1-dioxid synthetisiert. Es zeigte sich, daß die Kombination von zwei Amidinogruppen in 4'.6- oder 4'.5-Stellung des 2-Phenyl-thionaphthens besser wirksame Verbindungen lieferte als die Kombination 3'.6 oder 3'.5, und daß die entsprechenden Sulfone und Dihydro-sulfone sehr viel weniger wirksam waren.

Die Einführung der vom trypanociden Germanin ^R, K, übernommenen Harnstoffbrücke in die Reihe der Bis-4.6-diamino-chinaldine



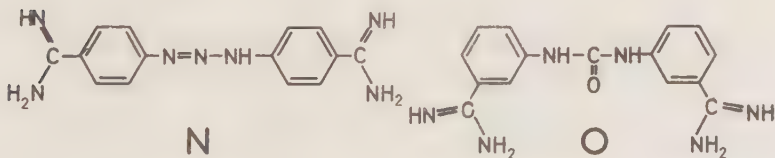
führte H. J e n s c h ¹⁴⁾ zunächst zum Surfen A ^R, L, dessen Weiterentwicklung das Congasin ^R, M, bildete. Die Untersuchungen



von H. J e n s c h ¹⁵⁾ gipfelten in der Feststellung, daß bibasische, verbrückte Verbindungen vom Typ



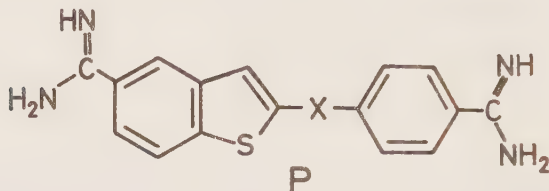
trypanocid sein können, wenn B und B' aromatische Ringe mit basischen, funktionellen Gruppen darstellen, wobei insbesondere Verbindungen interessant geworden sind, bei welchen B und B' durch den 4,6-Diamino-chinaldyl-Rest oder den p-Amidino-phenyl-Rest repräsentiert werden. Aus der Vielzahl der von H. J e n s c h ¹⁶⁾ dargestellten Verbindungen ragt das 1955 veröffentlichte Handelspräparat Berenil ^R, 1,3-Bis-(4'-amidino-phenyl)-triazin, N, wegen seiner ausgezeichneten Wirksamkeit gegen rinderpathogene und menschenpathogene Trypanosomen und Babesien hervor. 1960 beschrieben J.N. A s h l e y, S.S. B e r g und J.M.S. L u c a s ¹⁷⁾



das Diampron ^R, 3,3'-Diamidino-carbanilid, O, als eine vor allem bei Babesia-Infektionen hochwirksame Verbindung.

Die Übertragung der Erfahrungen von H. J e n s c h ¹⁶⁾ auf das 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen führte in der vorliegenden Dissertation, in Anlehnung an die Arbeit von J.N. A s h l e y,

H. J. B a r b e r und Mitarbeiter ⁷⁾, zur Synthese von 5-Amidino-2-(4-amidino-benzoyl)-thionaphthen, 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen und 5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid, die der allgemeinen Struktur der Formel P entsprechen und aus Formel B formal durch Ersatz einer Amidino-phenyl-gruppe durch die 5-Amidino-thionaphthen-(2)-yl-gruppe entstanden zu denken sind.



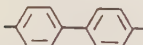
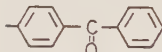
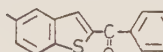
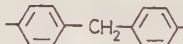
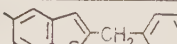
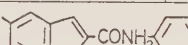
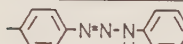
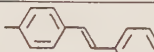
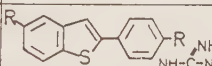
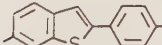
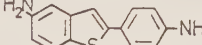
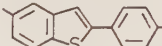
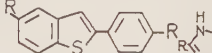
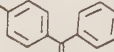
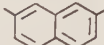
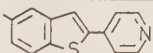
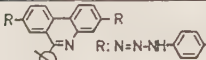
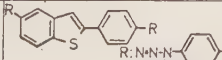
Um zu erfahren, inwieweit dem Thionaphthen allein, entsprechend dem Naphthalin, als Grundmolekül trypanocider Diamidine Bedeutung zukommt, wurde in der vorliegenden Dissertation ferner das 2,5-Diamidino-thionaphthen synthetisiert.

Schließlich sollte das neusynthetisierte 5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen Aufschluß darüber bringen, welchen Einfluß die Stellung des 4'-Amidino-phenyl-Restes am Thionaphthen-Ring auf die Wirksamkeit zeigt.

In diesen Variationen des 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen sollten zudem die Beziehungen zwischen dem Abstand der beiden Amidinogruppen und der trypanociden Wirksamkeit untersucht werden, unter Beachtung der Fluoreszenzfähigkeit des Moleküls im Hinblick auf unerwünschte physiologisch bedenkliche, photodynamische Wirksamkeit (Tabelle I).

Tabelle I

Entfernungen zwischen den Amidino-Gruppen von
trypanociden Molekülen in Å

Molekülgerüst	Fluo- res- zens	Entfernung in Å kleinst. größte		Molekülgerüst	Fluo- res- zens	Entfernung in Å kleinst. größte	
	+	9,8	-				
	-	9,6	-		-	9,2	12,1
	-	9,2	-		-	9,4	12,2
	++++ +	6,8	12,1		+	13,3	14,1
	-	13,6 ⁺	-				
	+	12,2	-		+	12,7	-
	+	12,1	-		+	11,4 ⁺⁺⁺	-
	+	11,6	-		+	11,6	-
	-	7,0	-				
	-	9,75	-		-	8,5	-
	?	7,4	-		-	7,5	-
	+	8,0	-				
$-(CH_2)_{11}-$	-	0	15,0		+	10,2 ⁺⁺	-
	-	25,7 ⁺	-		-	21,5 ⁺	-

Zu Tabelle I :

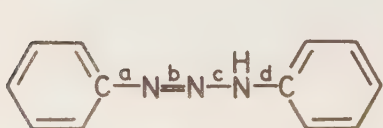
Die angegebenen kleinsten und größten Entfernungen wurden an Dreiding-Stereomodellen der Firma W. Büchi, Glasapparatefabrik, Flawil, Schweiz, zwischen den zentralen C-Atomen der Amidinogruppen gemessen.

- + Berechnet unter der Annahme linearer Anordnung der Triazenbrücke, sowie Schätzung derer Länge von C-Atom zu C-Atom auf $5 \overset{\circ}{\text{Å}}$ (s. u.).
- ++ Entfernung zwischen Pyridin-Stickstoff und Amidinogruppe.
- +++ Entfernung der beiden Amino-Stickstoffe voneinander.
- ++++ Für die Diamidino-Verbindung wurde keine Angabe gefunden, jedoch ist die entsprechende Diaminoverbindung als fluoreszierend beschrieben ¹⁸⁾.

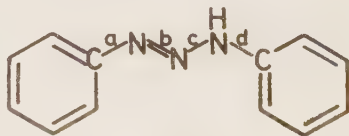
Abschätzung der Länge der Triazen-Brücke

Messungen oder Berechnungen der Kernabstände in 1.3-aromatisch-disubstituierten Triazenen sind von mir in der Literatur nicht gefunden worden. Jedoch ist davon auszugehen, daß die mesomere Triazen-Brücke linear ist ¹⁹⁾ und nicht gewinkelt wie im Dreiding-Modell.

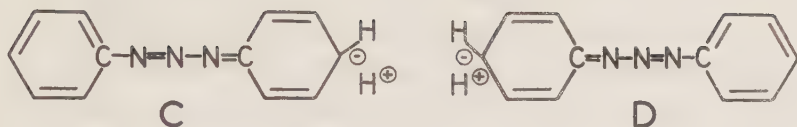
Im Dreiding-Modell (Projektionsformel B), unter Verwendung der Bauteile: planare Aminogruppe (Trinitrogenplan N^3_{pl}) und trans-Azogruppe (Transazo $N=N_{trans}$), ergibt sich eine gewinkelte Triazen-Brücke mit der Gesamtlänge $a+b+c+d = 5,4 \overset{\circ}{\text{Å}}$ und eine Entfernung von C-Atom zu C-Atom von $4,7 \overset{\circ}{\text{Å}}$. Durch Summierung der Mittelwerte der Einzelkernabstände aus anderen Molekülen ²⁰⁾ berechnet sich eine Gesamtlänge von $a+b+c+d = 5,5 \overset{\circ}{\text{Å}}$.



A



B



Unter der Annahme der möglichen mesomeren Formen A, C und D, sowie unter Verwendung der von H. G o t o und Mitarbeiter ²¹⁾ für Stickstoff-Stickstoff-Kernabstände berechneten kleinsten Werte, ergeben sich als kleinstmögliche Gesamtlänge $a+b+c+d$ für A 5,1 Å und für C=D 4,8 Å.

Die tatsächliche Länge der Triazen-Brücke wird wohl zwischen diesen Werten liegen, sodaß eine Schätzung auf 5,0 Å ohne großen Fehler erlaubt sein sollte.

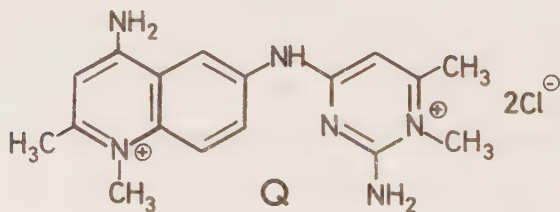
TRYPANOCIDE PHENANTRIDINIUM- UND CHINOLINIUM-VERBINDUNGEN

Ein anderer Typ von trypanocid wirksamen Chinolinabkömmlingen wurde ab 1938 in dem Arbeitskreis von C.H. B r o w n i n g ^{22, 23)} in Form der 6-Phenyl-phenanthridinium-salze mit zwei Amino-Gruppen, deren Stellung für die Wirksamkeit entscheidend war, gefunden und entwickelt.

Die Erhöhung der trypanociden Aktivität von Chinaldin- und

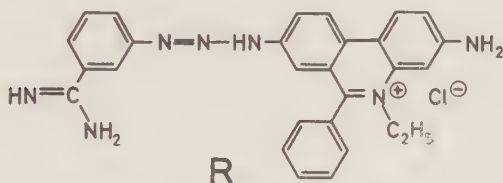
Phenantridinderivaten durch Quartärnisierung ²⁴⁾ des Ringstickstoffs führte sehr bald zum Wunsch, den quartären Ringstickstoff als wirksame Funktion mit der Amidino-Gruppe zu kombinieren. Versuche von P. Z. G r e g o r y und Mitarb. ²⁵⁾, Pyridinanaloge des Pentamidins ^R und Stilbamidins ^R herzustellen, führten zu dem wenig wirksamen symmetrischen 1,5-Bis-(2'-aza-4'-amidino-phenoxy)-pentan und dem unwirksamen unsymmetrischen 2-Aza-4'-amidino-stilben.

Die Kombination zweier quartärer, basischer Zentren in dem von F.H.S. C u r d und D.G. D a v e y ^{26, 27)} 1949 vorgestellten und von P.A. B a r r e t, F.H.S. C u r d und W. H e p w o r d ²⁸⁾ synthetisierten, gegen Trypanosomen hoch wirksamen Antrycide ^R, 4-Amino-6-[2'-amino-1', 6'-dimethyl-pyrimidylum-(4')-amino]-1,2-dimethyl-chinolinium-dichlorid, Q, brachte einen besonderen Erfolg.



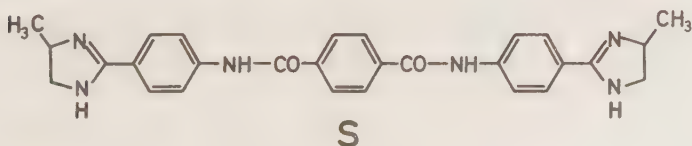
Der Ersatz der beiden Amino-Gruppen im hochwirksamen 8-Amino-5-methyl-6-(4'-amino-phenyl)-phenantridinium-bromid durch Amidino-Gruppen führte zu Verbindungen mit drei stark basischen Zentren, welche interessanterweise kaum wirksam waren. (H. J. B a r t e r und Mitarb., 1947 ²⁹⁾). Hingegen fanden J. D. B o w e r und Mitarb. ^{9, 30)} umgekehrte Verhältnisse beim Vergleich des wenig wirksamen 6-Amino-3-methyl-2-(4'-amino-phenyl)-benzthiazolium-chlorid mit dem etwas wirksameren 3-Methyl-6-amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-benzthiazolium-chlorid.

Die einseitige und zweiseitige Kupplung der Diamino-phen-anthridinium-Verbindungen mit p- oder m-Amidino-phenyl-diazonium-chlorid durch W.R. W r a g g und Mitarb.³¹⁾ 1958 und S.S. B e r g und Mitarb.³²⁾ 1963 ergab wieder Substanzen erheblicher trypanocider Aktivität, von welchen das Samorin^R, R ,



als Handelsprodukt wegen seiner ausgezeichneten curativen und prophylaktischen Wirksamkeit gegen rinderpathogene Trypanosomen Bedeutung erlangt hat. Wie S.S. B e r g³³⁾ 1963 zeigen konnte, entsteht bei dieser Kupplung in stark saurer Lösung, bei pH 1-2, vorwiegend die orangefarbene Triazen-Verbindung und in schwach saurer Lösung, bei pH 4-5, vorwiegend die nicht trypanocide, violette, isomere o-Amino-azo-Verbindung.

Symmetrisch bibasisch substituierte, bei Trypanosomeninfektionen wirksame Substanzen, wurden schließlich wieder in dem von M. H a r t m a n n und H. I s l e r^{34a)} synthetisierten, ringgeschlossenen Diamidin, 4,4'-Bis-imidazolinyl-(2'')-diphenyl, sowie in dem von G. S c h m i d t³⁵⁾ 1965 vorgestellten, sehr wirksamen 4,4'-Bis-[4-methyl-imidazolinyl-(2'')] -terephthalanilid, S , aufgefundenen.



Die strukturelle Vielfalt basischer Trypanosomenmittel läßt erkennen, daß weder die Entfernung der basischen Zentren voneinander, noch deren Basizität oder ein bestimmtes Molekülgerüst allein für die Wirkung ausschlaggebend sein können. Als Wirkungsmechanismus wird die Bindung der basischen Trypanosomenmittel an Nukleinsäuren und ihre damit einhergehende Denaturierung angenommen ³⁶⁾. Während Antrycide ^R bei dem Flagellaten *Crithidia oncupelti* die Aktivität der cytoplasmatischen Ribosomen und den Einbau von Adenin in die Ribonukleinsäure einer Zellfraktion hemmte ³⁶⁾, wurde am gleichen Versuchsobjekt durch die trypanociden Phenanthridiniumverbindungen Prothidium ^R ³⁶⁾ und Ethidium-Bromid ^R ³⁷⁾ eine Hemmung der Bildung von Desoxyribonukleinsäure gefunden.

Die modellmäßige Vorstellung, wonach sich ein planares, basisches Molekül senkrecht zur Helix-Achse zwischen die Basenpaare der Doppelhelix der Desoxyribonukleinsäure einlagert ³⁸⁾, führte zu der Überlegung, daß eine optimale Wirksamkeit trypanocider Moleküle von der geeigneten Kombination von Molekülgerüst und basischen Gruppen, deren Entfernung voneinander in Relation zu den Entfernungen der Basen in der DNS-Doppelspirale stehen sollte, abhängen kann.

EIGENE VERSUCHE

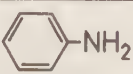
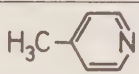
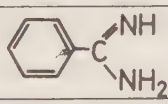
Es erschien daher sinnvoll, in Fortsetzung der von H. H a h n und H. H. M i s e r r e begonnenen Abklärung der Struktur-Wirkungsbeziehung trypanocider Diamidine des 2-Phenyl-thionaphthens durch symmetrischen und unsymmetrischen Ersatz der Amino-Gruppen durch andere, aus der Literatur in trypanociden Substanzen bekannte, basische Funktionen größerer oder geringerer

Basizität 4'.5-bibasisch substituierte 2-Phenyl-thionaphthen zu synthetisieren, um die allgemeine Brauchbarkeit des 2-Phenyl-thionaphthen-Grundgerüsten in basischen, trypanociden Substanzen zu prüfen.

Stärker basisch als die aromatische Amidino-Gruppe, für die W. Huber ³⁹⁾ (s. Tabelle II) im speziellen Fall des Benzamidins $pK_B = 2,40$ angibt, sollten die Guanidino-Gruppe (für Guanidin $pK_B = 0,50$), die 2-Amino-3.4-dimethyl-pyrimidylum-(6)-amino-Gruppe (für Pyrimidin $pK_B = 1,3$) und die 1-Methyl-pyridylum-(4)-Gruppe sein, während der Ersatz der Amidino-Gruppe durch die Amino-Gruppe (für Anilin $pK_B = 9,42$), die Pyridyl-(4)-Gruppe (für 4-Methyl-pyridin $pK_B = 8,00$) und die Imidazoliny-(2)-Gruppe (für Imidazol $pK_B = 7,00$, für Dialkylamine $pK_B = 3,0 - 3,3$, für Trialkylamine $pK_B = 3,28-4,0$) jeweils zu geringer basischen Verbindungen führen sollte.

Tabelle II

Basizitäten in Wasser (nach W. Huber ,S. 264 f)

Verbindung	pK_B	Verbindung	pK_B
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	0,50		9,42
$\text{Ø}-\text{HN}-\overset{\text{NH}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{Ø}$	4,2		8,0
	2,4		1,3
$\text{HN}(\text{Alkyl})_2$	3,0-3,3		7,0
$\text{N}(\text{Alkyl})_3$	3,28-4,0		

Es wurden daher das 5-Amino-2-(4-amino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid, das 5-Guanidino-2-(4'-guanidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid, das 5-[2''-Amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6'')-amino]-2-[4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6'')-amino-phenyl)]-thionaphthen-dihydrochlorid, das 5-[2''-Amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6'')-amino]-2-[4'-(2''-amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6'')-amino-phenyl)]-thionaphthen-dichlorid, das 5-(Imidazolinylnyl-(2'')-2-[4'-imidazolinylnyl-(2'')-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid sowie das 5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid synthetisiert, während die Darstellung des 5-Amidino-2-[1'-methyl-pyridylum-(4')]-thionaphthen-chlorid-hydrochlorid nicht gelang. Im 5-(4''-Amidino-phenyl-amino-azo)-2-[4'-(4''-amidino-phenyl-amino-azo)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid schließlich wurden die Amidino-Gruppen vom 2-Phenyl-thionaphthen durch je eine Triazen-Phenyl-Brücke getrennt, so daß formal der Ersatz einer Amidino-Gruppe durch die 4-Amidino-phenyl-amino-azo-Gruppe gleicher Basizität resultiert, einhergehend mit einer erheblichen Entfernungsvergrößerung zwischen den beiden Amidino-Gruppen.

5-AMIDINO-3-(4'-AMIDINO-PHENYL)-THIONAPHTHEN-DIHYDROCHLORID

Mit 5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen wurde ein nicht fluoreszierendes Isomeres des trypanociden 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthens ¹³⁾ dargestellt, welches eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit zum sehr schwach trypanociden 4',4'-Diamidino-1.1-diphenyl-2.2-dimethyl-aethylen ⁴⁰⁾ aufweist. Der

Abstand der beiden basischen Zentren voneinander liegt mit $8,5 \text{ \AA}$ (Tab. 1) in der Nähe der Entfernungen der beiden Amidinogruppen im 2,7-Diamidino-naphthalin ⁵⁾.

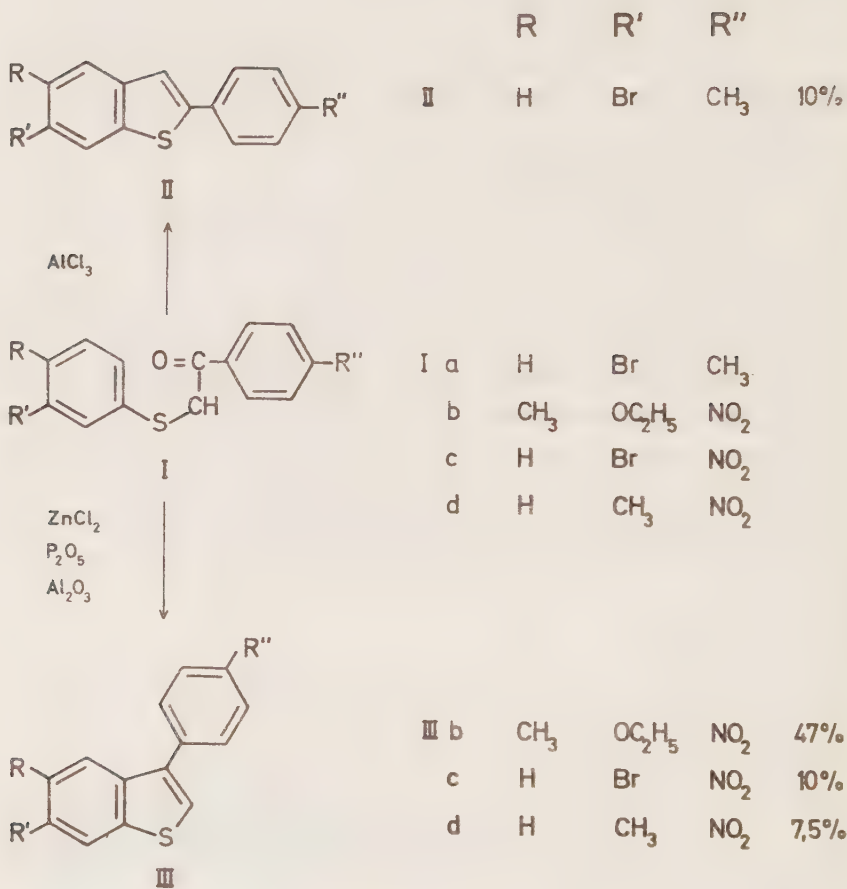
Für die Darstellung von 3-Phenyl-thionaphthenen durch cyclisierende Dehydratisierung von Phenyl-phenacyl-sulfiden unter milden Bedingungen werden in der Literatur ^{12, 41, 42, 43, 44, 45)} eine Reihe von Verfahren angegeben.

Die Anwendung dieser Ringschlußmethoden in der vorliegenden Dissertation auf sechs Phenyl-phenacyl-sulfide mit Substituenten, deren Umwandlung in Nitrilgruppen möglich ist, auf die bekannten Phenyl-phenacyl-sulfide, das 3-Methyl-phenyl-4'-brom-phenacyl-sulfid ¹³⁾ und das 4-Methyl-phenyl-4'-brom-phenacyl-sulfid ¹³⁾ und auf die neusynthetisierten 3-Brom-phenyl-4'-methyl-phenacyl-sulfid (Ia), 3-Methyl-phenyl-4'-nitro-phenacyl-sulfid (Id), 3-Brom-phenyl-4'-nitro-phenacyl-sulfid (Ic) und 3-Aethoxy-4-methyl-phenyl-4-nitro-phenacyl-sulfid (Ib) führte zu folgenden Ergebnissen.

Formelschema 1

Mit wasserfreiem Zinkchlorid in Toluol ¹²⁾, dem zur Verbesserung der Rührfähigkeit Phosphor(V)-oxid und Aluminiumoxid zugesetzt worden war, erhielt man aus Ib in rund 50-prozentiger Ausbeute das 6-Aethoxy-5-methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIIb) ¹²⁾, aus Id in rund 10-prozentiger Ausbeute das 6-Brom-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIIc) und aus Ic in ebenfalls 10-prozentiger Ausbeute das 6-Methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIId). Daß es sich bei den so gewonnenen, im UV-Licht nicht fluoreszierenden Produkten um 3-Phenyl-thionaphthene handelte, ergab sich sowohl aus der Tatsache, daß das aus Ib erhaltene Reaktionsprodukt sich als identisch dem von H. H a h n ¹²⁾ auf anderem Wege synthetisier-

1. Formelschema



ten 6-Aethoxy-5-methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen erwies, als auch aus den Befunden bei der Reduktion der anderen beiden Produkte zu den entsprechenden Aminen, welche nicht im UV-Licht fluoreszierten, während erfahrungsgemäß 4'-Amino-2-phenyl-thionaphthene im UV-Licht eine ausgeprägte Fluoreszenz aufweisen sollten ^{46, 47)}. Aus 3-Methyl-phenyl-4'-brom-phenacyl-sulfid und 4-Methyl-phenyl-4'-brom-phenacyl-sulfid und Ia konnten auf diesem Wege bei der dünnschichtchromatographischen Versuchskontrolle nur im UV-Licht fluoreszierende Flecken entsprechend den möglichen 2-Phenylthionaphthenen beobachtet werden.

Versuche, die von H. H a h n ¹²⁾ bei der Darstellung von 2-Phenyl-cumaronen mit Erfolg angewandte Zinkchlorid-Harnstoff-Phosphor (V)-oxid-Schmelze zum Ringschluß beim 3-Methyl-phenyl-4'-brom-phenacyl-sulfid einzusetzen, führte nicht zu 6-Methyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen. Ebenso versagte hier die Methode, nicht das Phenyl-phenacyl-sulfid, sondern die Ausgangsprodukte, das ω , 4'-Dibrom-acetophenon und das 3-Methyl-thiophenol mit Zinkchlorid, Phosphor (V)-oxid und Aluminiumoxid in Toluol zum direkten Ringschluß einzusetzen.

In konz. Schwefelsäure ^{41, 43, 44)}, in Polyphosphorsäure ^{43, 44, 45)}, in Essigsäureanhydrid, in Essigsäureanhydrid mit konz. Schwefelsäure sowie in konz. Schwefelsäure mit wasserfreiem Toluol wurden entweder bei der Dünnschichtchromatographie der Reaktionsprodukte ausschließlich fluoreszierende Flecken gefunden oder aber das Ausgangsprodukt zurückgewonnen.

Das gleiche Resultat erhielt man bei der Anwendung von Aluminiumchlorid in wasserfreien Lösungsmitteln bei den Phenyl-phenacyl-sulfiden 3-Methyl-phenyl-4'-brom-phenacyl-sulfid, 4-Methyl-phenyl-4'-brom-phenacyl-sulfid und Ia, wobei aus Ia das bisher unbekannte 6-Brom-2-(4'-methyl-phenyl)-thionaphthen (II)

erhalten wurde. Während auf diesem Wege aus Ic kein eindeutiges Produkt erhalten werden konnte, wurde Id zum oben beschriebenen 6-Methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen IIId ringgeschlossen.

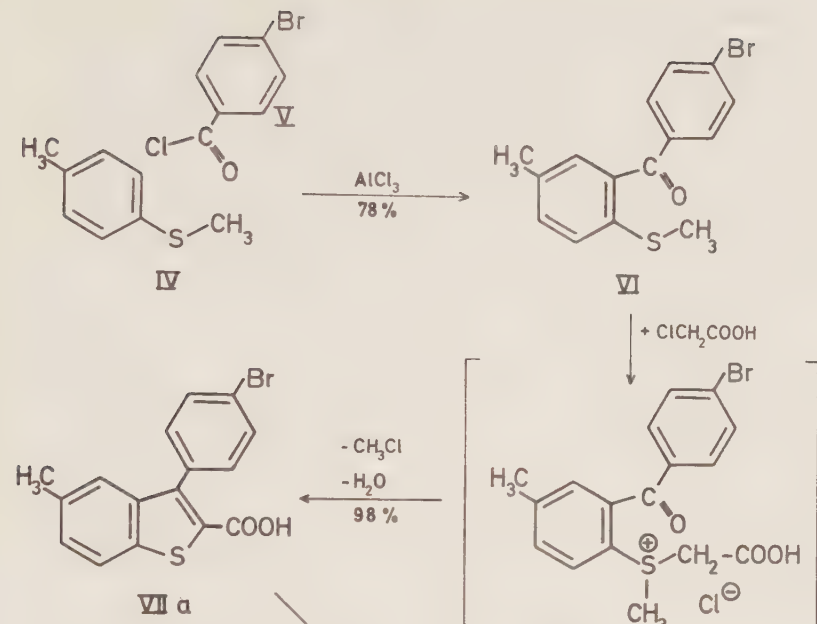
Nachdem das 6-Methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIId) und das 6-Brom-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIIc) durch direkten Ringschluß in unzureichenden Ausbeuten anfielen, wurde die Methode von F. K r o l l p f e i f e r ^{48, 49)} zur Herstellung von 3-Phenyl-thionaphthenen herangezogen, die darin besteht, daß 2-Methylmercapto-benzophenone mit Chloressigsäure sich zu 3-Phenyl-2-carboxy-thionaphthenen umsetzen lassen. Dieses Verfahren dürfte im vorliegenden Fall den anderen Literaturmethoden ^{50, 51, 52)} überlegen sein.

Formelschema 2 :

Bei der Friedel-Crafts-Reaktion von 4-Brom-benzoyl-chlorid (V) und 4-Methyl-thiophenol-methyiaether (IV) mit Aluminium-chlorid in Schwefelkohlenstoff entstand in guten Ausbeuten das 4'-Brom-2'-methylmercapto-5-methyl-benzophenon (VI), wobei wenig Schwefelkohlenstoff sowie Reaktionszeit und Temperatur wesentlich waren. Dessen Umsetzung mit Chloressigsäure gab unter Ringschluß die 5-Methyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2) (VIIa) mit einer durch die Carboxyl-Gruppe gegenüber Nebenreaktionen geschützten 2-Stellung.

Der weitere Weg von der 5-Methyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2) (VIIa) zum 5-Cyano-3-(4'-cyano-phenyl)-thionaphthen (VIIj) führte über den 5-Methyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIIc). Die Methyl-Gruppe in 5-Stellungen wurde mit N-Bromsuccinimid bromiert, wobei es für diese Reaktion von Vorteil war, frisch dargestelltes N-Bromsuccinimid zu verwenden. Die vollständige Bromierung wurde durch Dünnschicht-chromatographie kontrolliert. Die Brommethyl-Verbindung wandelte

2. Formelschema



R	R'	R''	R	R'	R''
VII a: CH ₃	COOH	Br	VII h: CN	CO ₂ CH ₃	Br
" b: CH ₃	H	Br	" i: CN	COOH	Br
" c: CH ₃	CO ₂ CH ₃	Br	" j: CN	H	CN
" d: CH ₂ Br	CO ₂ CH ₃	Br	" k:		
" e: CH ₂ [(CH ₂) ₆ N ₄]Br	"	Br	" l:		
" f: CHO	CO ₂ CH ₃	Br			
" g: CH=NOH	CO ₂ CH ₃	Br			

$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{HCl} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{HCl} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{HCl} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array}$	H	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{HCl} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array}$

man durch eine Sommelet-Reaktion in die Formyl-Gruppe um, deren Oxim durch Wasserabspaltung mit Essigsäure-anhydrid in 5-Cyano-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester überführt wurde. Nach dem vorsichtigen Verseifen der Ester-Gruppe mit methanolischer Kalilauge zur Carboxyl-Gruppe wurde beim Kochen mit Kupfer (I)-cyanid in Chinolin in einem Zug decarboxyliert und Brom gegen Cyan ausgetauscht. Die Weiterverarbeitung zum Diamidin erfolgte in der später beschriebenen Art und Weise.

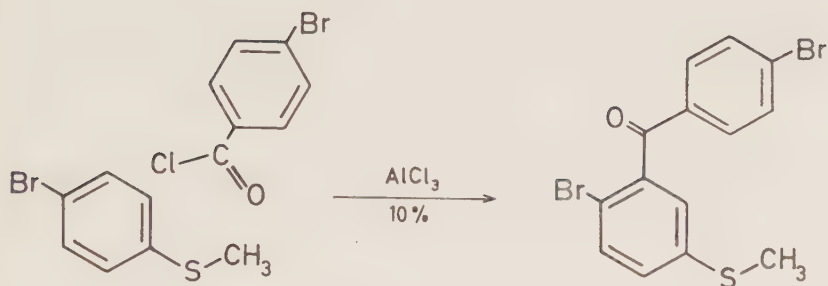
Formelschema 3 :

In der Hoffnung, über die 5-Brom-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2) den beschriebenen Weg zum 5-Cyano-3-(4'-cyano-phenyl)-thionaphthen (VIIj) abzukürzen, wurden 4-Brom-thiophenol-methylaether (VIII) und 4-Brom-benzoylchlorid (V) mit Aluminiumchlorid umgesetzt. Das erhaltene Keton stellte nicht das erwartete 4',5-Dibrom-2-methylmercapto-benzophenon dar, sondern das isomere 2,4'-Dibrom-4-methylmercapto-benzophenon (IX), wofür folgende Gründe sprechen:

1. Im IR-Spektrum eine sehr starke Bande bei 1675 cm^{-1} , beweisend für Diaryl-Ketone, die der starken Bande im IR-Spektrum vom 4'-Brom-2-methylmercapto-5-methyl-benzophenon (VI) bei 1670 cm^{-1} entspricht;
2. Nach Aufarbeitung der Schmelze mit Chloressigsäure erhielt man das Ausgangsprodukt quantitativ zurück;
3. Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin erfolgte keine Umsetzung.

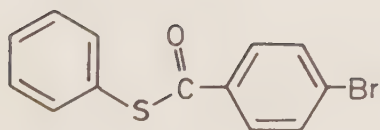
In der Literatur ist beschrieben, daß Friedel-Crafts-Reaktionen von β -Thionaphthol-methylaether und Acetylchlorid ⁴⁹⁾ sowie von 4-Chlor-thiophenol-methylaether und α - oder β -Naphthosäurechlorid ⁵¹⁾ mit Chloressigsäure aus ungeklärten Gründen keine Thionaphthen-Derivate ergaben. Nachdem bei der Umsetzung von α -Thienoylchlorid

3. Formelschema

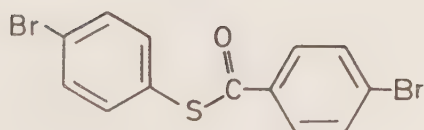


VIII

IX



X



XI

rid mit 4-Chlor-thiophenol-methylaether und Aluminiumchlorid Entmethylierung beobachtet wurde ⁵¹⁾, und nachdem im IR-Spektrum von S-(4-Brom-phenyl)-thiobenzoessäureester eine sehr starke Bande bei 1681 cm^{-1} für C=O angegeben worden ist ⁵³⁾, wurden als mögliche Vergleichspräparate 4-Brom-thiobenzoessäure-S-phenylester (X) und 4-Brom-thiobenzoessäure-S-(4'-brom-phenyl)-ester (XI) hergestellt.

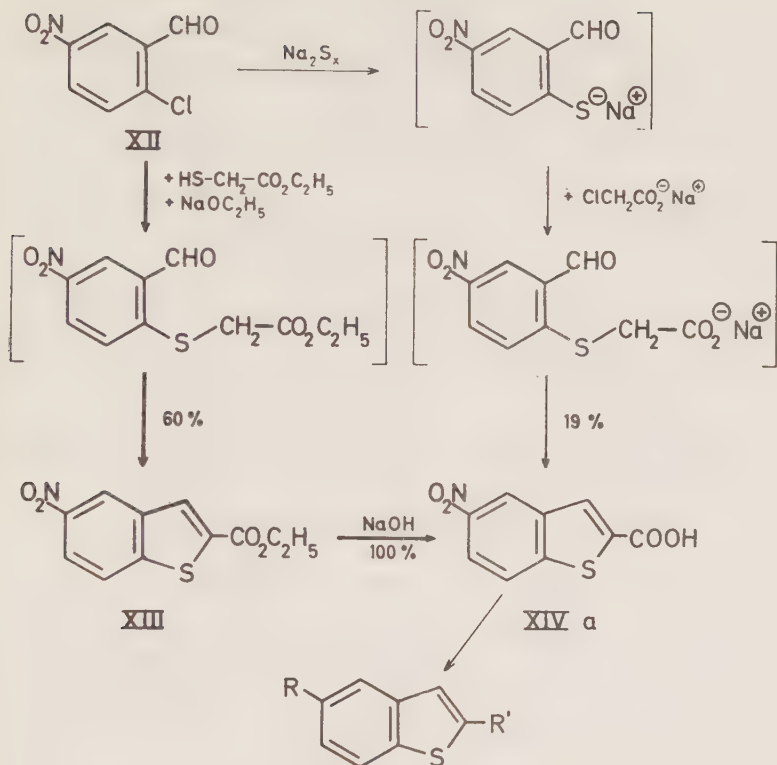
2.5-DI-AMIDINO-THIONAPHTHEN-DIHYDROCHLORID

Im 2.5-Di-amidino-thionaphthen liegt ein dem trypanociden 2.7-Di-amidino-naphthalin ⁷⁾ im Abstand der beiden basischen Zentren, $7,5\text{ \AA}$ zu $7,4\text{ \AA}$, vergleichbares Diamidin vor.

Formelschema 4 :

Ausgehend von der 5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVa), welche man nach dem von K. F r i e s und Mitarb. ⁴¹⁾ angegebenen Verfahren aus 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) und mit Soda neutralisierter Monochloressigsäure in alkalischer Polysulfidlösung nur in mäßigen Ausbeuten, jedoch durch Verseifung des nach S. R o s s i und R. T r a v e ⁵⁴⁾ aus 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd und Thioglykolsäure-aethylester mit Natrium in Alkohol erhaltenen 5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2)-aethylesters (XIII) mit aethanlischer Natronlauge in guten Ausbeuten erhielt, wurde die 5-Amino-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVd) nach K. F r i e s

4. Formelschema

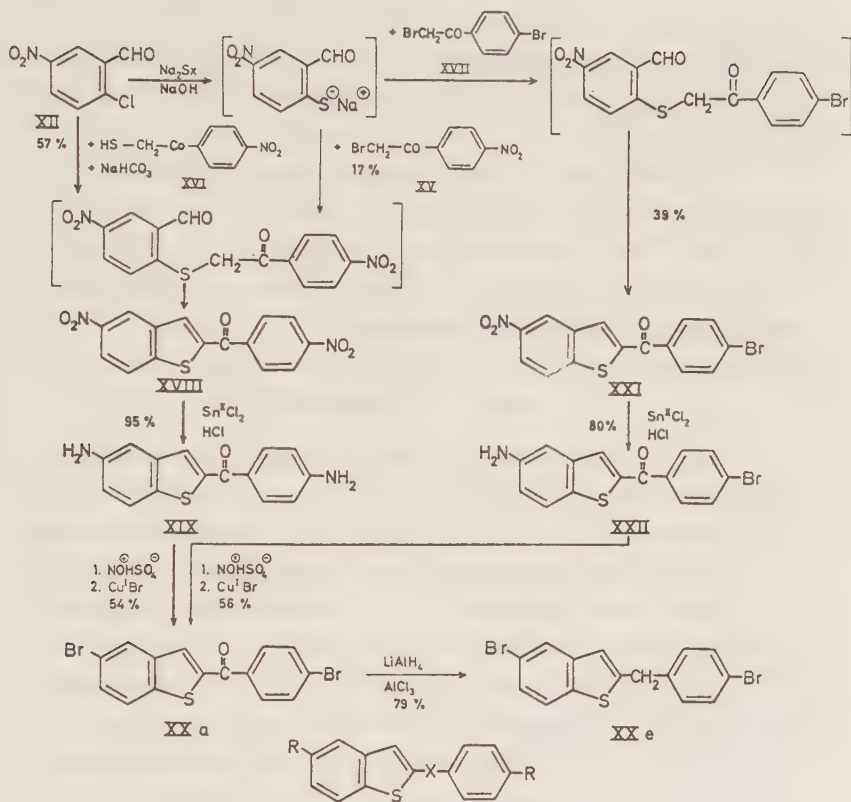


	R	R'
XIV a	NO ₂	COOH
" b	NO ₂	COCl
" c	NO ₂	CONH ₂
" d	NH ₂	COOH
" e	Br	COOH
" f	Br	CO ₂ CH ₃
" g	Br	COCl

	R	R'
VIV h	Br	CONH ₂
" i	Br	CN
" j	CN	CN
" k	$\begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{matrix} \cdot \text{HCl}$	$\begin{matrix} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{matrix} \cdot \text{HCl}$
" l	$\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{matrix} \cdot \text{HCl}$	$\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{matrix} \cdot \text{HCl}$

und Mitarb. ⁴¹⁾ durch Reduktion mit Eisen (II)-sulfat in ammoniakalischer Lösung dargestellt. Die Umwandlung der Amino- in die Brom-Gruppe gelang glatt durch Diazotierung in 24-prozentiger Bromwasserstoffsäure mit wäßriger Natriumnitritlösung und anschließender Sandmeyer-Reaktion mit Kupfer(I)-bromid in 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure, so daß der hier beschriebene Weg zur 5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVe) dem von G.M. B a d g e r und Mitarb. ⁵⁵⁾ angegebenen Verfahren, ausgehend vom 5-Brom-2-amino-nitrobenzol über die S-(4-Brom-2-cyano-phenyl)-thioglykolsäure, vorzuziehen ist. Ebenso dürfte die mir nach Abschluß meiner eigenen Arbeiten bekannt gewordene, von Y. M a t s u k i und F. S h o j i ⁵⁶⁾ angegebene Darstellung durch Carboxylierung des aus dem weniger gut zugänglichen 5-Brom-thionaphthen ^{55, 57, 58)} mit Butyl-lithium erhaltenen 5-Brom-thionaphthen-(2)-lithium weniger vorteilhaft sein.

Die Carboxyl-Gruppe wurde in üblicher Weise über das Säurechlorid in die Säureamid-Gruppe überführt und diese in der von A. M i c h a e l i s und H. S i e b e r t ⁵⁹⁾ angegebenen Weise in Benzol mit wasserfreiem Thionylchlorid zum Nitril dehydratisiert. Die zweite Cyano-Gruppe führte man durch Austausch des Broms gegen Cyan mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin ^{60, 61)} ein. Die Weiterverarbeitung zum Diamidin erfolgte in der später beschriebenen Art und Weise.



	R	X		R	X
XXa:	Br	CO	XXe:	Br	CH ₂
" b:	CN	CO	" f:	CN	CH ₂
" c:	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array} \cdot \text{HCl}$	CO	" g:	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array} \cdot \text{HCl}$	CH ₂
" d:	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array} \cdot \text{HCl}$	CO	" h:	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{NH} \end{array} \cdot \text{HCl}$	CH ₂

5-AMIDINO-2-(4'-AMIDINO-BENZOYL)-THIONAPH=
THEN-DIHYDROCHLORID UND 5-AMIDINO-2-(4'-
AMIDINO-BENZYL)-THIONAPHTHEN-DIHYDROCHLORID

Formelschema 5

Im 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-thionaphthen liegt ein nicht fluoreszierendes, dem nicht trypanociden 4,4'-Bis-amidino-benzophenon ⁷⁾ strukturell vergleichbares Diamidin vor, in welchem eine Amidino-phenyl-Gruppe gegen die 5-Amidino-thionaphthen-(2)-yl-Gruppe ausgetauscht wurde. Der Abstand der beiden basischen Zentren entspricht mit maximal 12,1 Å dem des hochwirksamen 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthens ¹¹⁾.

Für die Synthese des 5-Cyano-2-(4'-cyano-benzoyl)-thionaphthen (XXb) übertrug man das von K. F r i e s und Mitarb. ⁴¹⁾ bei der Darstellung von 5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2) angegebene Verfahren auf die Synthese von 2-Benzoyl-thionaphthenen, indem 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) mit Natriumpolysulfid in alkalischer Lösung in das Natriumsalz des 5-Nitro-2-mercaptobenzaldehyds überführt wurde, welches in einem Reaktionsschritt mit 4-Brom- ω -brom-acetophenon (XVII) oder 4-Nitro- ω -brom-acetophenon (XV) zum entsprechenden, nicht gefaßten Phenyl-phenacylsulfid umgesetzt und zum 5-Nitro-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXI) oder wenig ergiebig zum 5-Nitro-2-(4'-nitro-benzoyl)-thionaphthen (XVIII) ringgeschlossen wurde.

Weitaus besser gelang die Darstellung von 5-Nitro-2-(4'-nitro-benzoyl)-thionaphthen (XVIII) durch Umsetzung des aus dem thioschwefelsauren Salz des 4-Nitro- ω -brom-acetophenons (XV) durch saure Verseifung erhaltenen Mercaptans ⁶²⁾ mit 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) in Alkohol mit Natriumhydrogencarbonat unter gleichzeitigem Ringschluß.

Für die Darstellung von 5-Cyano-2-(4'-cyano-benzoyl)-

thionaphthen (XXb) wählte man den Weg über das 5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXa), welches sowohl aus 5-Amino-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXII) als auch aus 5-Amino-2-(4'-amino-benzoyl)-thionaphthen (XIX) zugänglich war. Beide Amine wurden jeweils in Eisessigsuspension mit Nitrosyl-Schwefelsäure⁶³⁾ bei 25° diazotiert und mit Kupfer(I)-bromid in 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure⁶⁴⁾ umgesetzt. Das erhaltene 5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXa) wurde mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin^{60, 61)} in das 5-Cyano-2-(4'-cyano-benzoyl)-thionaphthen (XXb) überführt. Die Weiterverarbeitung zum Diamidin erfolgte in der später beschriebenen Art und Weise.

R. Royer, P. Demerseman und A. Cheutin⁶⁵⁾ stellten 1961 das unsubstituierte 2-Benzoyl-thionaphthen her, indem sie Thionaphthen-(2)-yl-lithium mit Phenyl-lithium-carbonat oder Thionaphthen mit Benzoylchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion mit Zinn(IV)-chlorid umsetzten, wobei jedoch ein Gemisch aus 2- und 3-Benzoyl-thionaphthen erhalten wurde. Beide Reaktionen wurden hier nicht herangezogen, einmal wegen der weniger einfachen Herstellungsweise für das 5-Brom-thionaphthen^{55, 57, 88)} und zum anderen wegen der nicht auszuschließenden Nebenreaktionen bei der Friedel-Crafts-acylierung.

Im 5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen liegt ein nicht fluoreszierendes Diamidin vor, welches formal dem wenig trypanociden 4,4'-Diamidino-diphenyl-methan⁷⁾ entspricht, dessen eine Amidino-phenyl-Gruppe gegen die 5-Amidino-thionaphthen-(2)-yl-Gruppe ausgetauscht wurde. Der Abstand der beiden Amidino-Gruppen entspricht mit maximal $12,1 \overset{\text{O}}{\text{\AA}}$ dem des 6-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthens¹¹⁾. Aus 5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthenen (XXa) erhielt man durch Reduktion mit 1,75 Mol Lithiumaluminiumhydrid und 3,5 Mol Aluminiumchlorid in getrocknetem Äther das 5-Brom-2-(4'-brom-benzyl)-thionaphthen (XXe),

welches mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin^{60, 61)} in das 5-Cyano-2-(4'-cyano-benzyl)-thionaphthen (XXf) überführt wurde. Die Weiterverarbeitung zum Diamidin erfolgte in der später beschriebenen Art und Weise.

2-Benzyl-thionaphthene wurden von R. R o y e r und Mitarb.⁶⁵⁾ durch Reduktion der 2-Benzoyl-thionaphthene nach Huang-Minlon in rund 50-prozentiger Ausbeute erhalten. Die von G. B e r g e n⁶⁶⁾ beobachtete Entbromierung bei der Übertragung dieser Methode auf die Darstellung von 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-benzofuran aus dem entsprechenden Keton, sowie die guten Erfahrungen von J. B l a c k w e l l⁶⁷⁾ bei der Reduktion von halogensubstituiertem Benzophenon mit $AlCl_3$ und $LiAlH_4$ ohne Enthaloxygenierung ließen die letztere Methode als die für das vorliegende Problem geeignetere erscheinen.

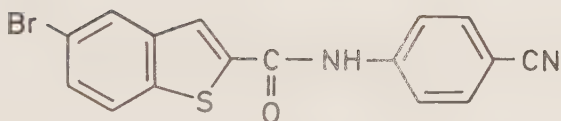
5-AMIDINO-THIONAPHTHEN-CARBONSÄURE-(2)-4'-AMIDINO-ANILID-DIHYDROCHLORID

Im 5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid liegt ein dem nicht trypanociden 4,4'-Di-amidino-benzoesäure-anilid⁷⁾ strukturell vergleichbares Diamidin vor, dessen eine Amidino-phenyl-Gruppe gegen die 5-Amidino-thionaphthen-(2)-yl-Gruppe ausgetauscht wurde. Der Abstand der beiden basischen Zentren liegt mit maximal 14,1 Å und minimal 13,3 Å zwischen den Abständen im trans-4,4'-Di-amidino-stilben mit 12,2 Å und im 1,11-Di-amidino-undecan mit maximal 15 Å.

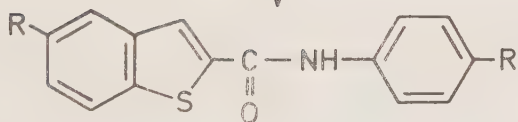
6. Formelschema



43 %



XXIII



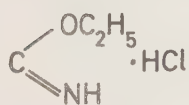
XXIV

R

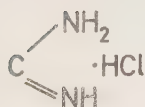
a

CN

b



c



Formelschema 6

Durch Umsetzung des aus der 5-Brom-thionaphthen-carbon=säure-(2) (XIVe) mit Thionylchlorid erhaltenen Säurechlorids mit 4-Cyano-anilin in Benzol erhielt man das 5-Brom-thionaphthen-carbon=säure-(2)-4'-cyano-anilid (XXIII), welches mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin^{60, 61)} in das 5-Cyano-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-cyano-anilid (XXIVa) überführt wurde. Die Weiterverarbeitung zum Diamidin erfolgte in der später beschriebenen Art und Weise.

DARSTELLUNG DER DIAMIDINE

Aus den verschiedenen Di-cyano-Verbindungen wurden die salzsauren Di-iminoäther nach A. P i n n e r⁶⁸⁾ dargestellt, indem man in die Lösung bzw. Suspension der Dinitrile in einer Mischung von absolutem Äthanol und Chloroform HCl-Gas einleitete und anschließend in einem verschlossenen Gefäß solange mechanisch schüttelte, bis sich im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zeigte. Durch Schütteln in Lösung oder Suspension in mit NH₃-gesättigtem, absolutem Äthanol überführte man die Di-iminoäther-dihydrochloride in die entsprechenden Diamidino-dihydrochloride. Es erwies sich als notwendig, die anfallenden, rohen Di-amidin-dihydrochloride, denen immer ein Anteil an freiem Di-amidin oder an Ammonchlorid beige-mengt war, entweder durch Lösen in Wasser und Fällen mit konz. Salzsäure oder durch Einleiten von HCl-Gas in die Suspension des trockenen Rohproduktes in einem organischen Lösungsmittel zu rei-nigen.

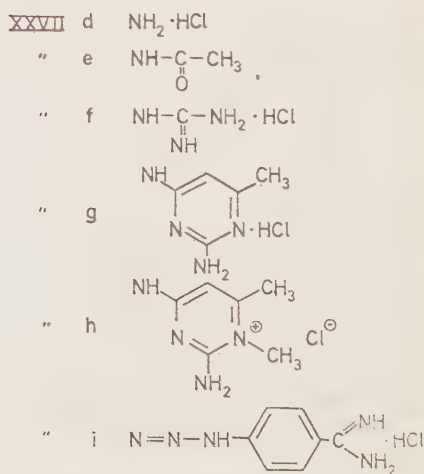
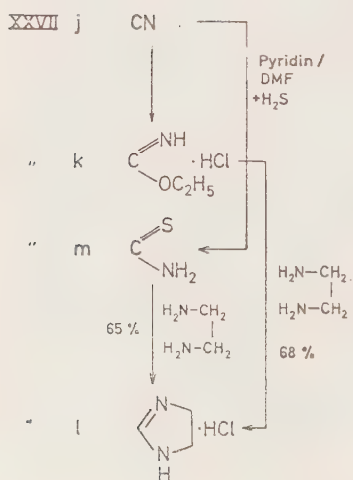
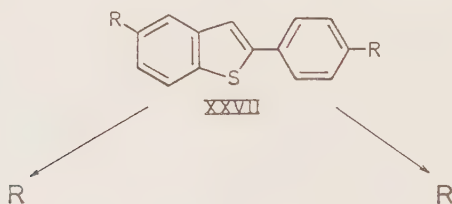
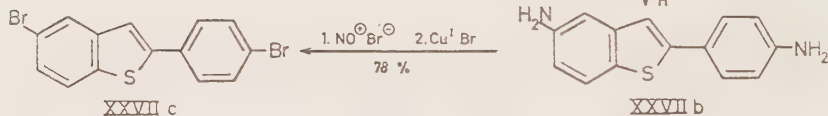
Die dargestellten Di-amidino-dihydrochloride zersetzten sich bei höherer Temperatur, womit die angegebenen großen Schmelzin-tervalle zu erklären sind.

VERBESSERUNG DER HERSTELLUNG VON
5-BROM-2-(4'-BROM-PHENYL)-THIONAPHTHEN

Formelschema 7

Die Schlüsselverbindung, das 5-Nitro-2-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (XXVIIa), war schon auf dem im Formelschema angegebenen Hauptweg von R. R ö ß l e r ⁴²⁾ hier im Institut dargestellt worden.

Zur Optimierung der Alkylierung erwies sich in den eigenen Versuchen eine Temperatur von 60° als vorteilhaft. Der von R. R ö ß l e r beschriebene Ringschluß von 2-(4'-Nitrobenzyl-mercapto)-5-nitrobenzaldehyd (XXVI) in Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat konnte in den eigenen Versuchen nicht mit der angegebenen hohen Ausbeute wiederholt werden. Die besten eigenen Ausbeuten an Ringschlußprodukt wurden erhalten, als man zur siedenden, methanolischen Lösung von XXVI unter Rühren eine methanolische Natriummethylat-Lösung innerhalb zwei Stdn. zutropfte. Weniger gute Ringschlußergebnisse ergaben in absteigender Rangfolge die nachfolgend angeführten Kondensationsversuche: einmalige Zugabe von Natriummethylat (60-70 % d. Th.), dreitägiges Schütteln bei Raumtemperatur (53 % d. Th.), in siedendem Pyridin mit Zusatz von Piperidin (etwa 50 % d. Th.), kochendes Acetanhydrid mit Natriumacetat (etwa 45 % d. Th.), Pyridinacetat oder Piperidinacetat oder Ammonacetat in Eisessig oder Benzol mit Wasserabscheider. An Stelle der von R. R ö ß l e r angegebenen Reduktion mit überschüssigem Zinn (II)-chlorid wurde der Billigkeit wegen die Reduktion von XXVIIa zum 5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen (XXVIIb) mit Eisen in Alkohol und einer Spur konz. Salzsäure eingehend studiert. Geringe, im Reaktionsprodukt vorhandene Eisenmengen verhinderten die nachfolgende Sandmeyer-Reaktion. Bei zu großem Zusatz wurden eisen-



haltige Produkte erhalten und bei zu geringem Zusatz verlief die Reduktion nicht quantitativ. Im allgemeinen zeigte das durch Eisenreduktion erhaltene Produkt im Dünnschichtchromatogramm nur einen mit p-Dimethylamino-benzaldehyd anfärbbaren Fleck mit R_F 0,55, während das durch Zinn (II)-chlorid-Reduktion und Aufarbeitung mit starker Natronlauge erhaltene Diamin in der Regel noch zwei weitere mit p-Dimethylamino-benzaldehyd anfärbbare Flecken mit höheren R_F -Werten zeigte.

Durch Tetrazotierung des Diamins (XXVIIIb) mit Nitrosylschwefelsäure in Eisessig unter 25° und anschließender Sandmeyer-Reaktion mit Kupfer (I)-bromid in konz. Bromwasserstoffsäure erhielt H. H. M i s e r r e ¹³⁾ in 44-prozentiger Ausbeute das 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen (XXVIIc). Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Diazotierung, die Reaktion des freien Amins mit dem Nitrosylkation, wird durch Halogenidionen katalysiert, wie H. S c h m i d t ⁶⁹⁾ zeigen konnte. Danach sollte die Tetrazotierung in 24-prozentiger Bromwasserstoffsäure mit wäßriger Natriumnitritlösung auch bei 0° durchzuführen sein, und mögliche Nebenreaktionen sollten somit langsamer ablaufen. Die Richtigkeit dieser Überlegungen konnte in meinen eigenen Versuchen bestätigt werden. Vorteilhaft erwies sich diese Methode auch deshalb, weil auf Grund der Abwesenheit von Fremdionen wie Sulfat und Acetat an Stelle des 2,5-fachen Überschusses an Kupfer(I)-bromid ein 33-prozentiger Überschuß ausreichte und außerdem die Menge an konz. Bromwasserstoffsäure verringert werden konnte.

Bei der Umsetzung von S-4-Nitro-benzyl-thiuronium-chlorid (XXVb) mit 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) in verdünnter methanolischer Kalilauge entstand in 70-prozentiger Ausbeute ein dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt, welches als das bisher noch nicht beschriebene 2-Chlor-4',5-dinitro-stilben (XXVIII) auf Grund nachfolgender Befunde anzusehen ist:

1. Die Lassaigne-Probe zeigte Halogen und Stickstoff, aber keinen Schwefel;
2. Aus 4-Nitro-benzaldehyd und XXV b entstand unter den gleichen Bedingungen das bekannte 4,4'-Dinitro-stilben.

Diese ungewollte Reaktion wird verständlich, wenn man annimmt, daß die Kondensation der CH-aciden Methylen-Gruppe des S-Alkylthiuroniumsalzes XXVb mit der Formyl-Gruppe rascher abläuft, als die Spaltung zum 4-Nitro-benzyl-mercaptid. Für die Darstellung von XXVIIa über das S-Alkylthiuroniumsalz läßt sich die Eintopfsmethode somit nicht verwenden.

SYMMETRISCHE VARIATIONEN DURCH UMSETZUNG
VON 5-AMINO-2-(4'-AMINO-PHENYL)-THIONAPHTHEN
UND VON 5-CYANO-2-(4'-CYANO-PHENYL)-THIO-
NAPHTHEN

5-Guanidino-2-(4'-guanidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVII f) wurde in der von H. J e n s c h ^{70, 71)} angegebenen Weise durch 10 Min. langes Erhitzen einer groben Mischung von 5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVII d) und Cyanamid mit wenig Wasser auf dem Wasserbad in guter Ausbeute erhalten.

Die von P.A. B a r r e t, F.H.S. C u r d und W. H e p w o r t h ²⁸⁾ angegebene Darstellungsweise von Antrycide ^R, bei der äquimolekulare Mengen 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyri-

midin und 4.6-Diamino-1.2-dimethyl-chinolinium-chlorid in salzsaurer, wäßriger Lösung miteinander umgesetzt werden, konnte nur insoweit auf die Bisalkylierung von 5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen mit 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin ⁷²⁾ zu XXVIIg übertragen werden, als hier gute Ausbeuten nur bei vierfach äquivalentem Überschuß an Alkylierungsmittel erreicht wurden. Zudem erwies es sich als zweckmäßig, wegen der extremen Schwerlöslichkeit des Diamin-dihydrochlorids in Wasser, die Reaktion in essigsauerm Milieu durchzuführen. Mit konz. Ammoniak konnte aus dem entstandenen Dihydrochlorid die Base in Freiheit gesetzt werden.

Die Umsetzung äquivalenter Mengen XXVIIId und 2-Amino-4-chlor-1.6-dimethyl-pyrimidinium-jodid ⁷²⁾ in wäßriger Suspension führte in guter Ausbeute zu einem sowohl Jodid als auch Chlorid enthaltenden Reaktionsprodukt, welches durch Behandeln mit konz. Salzsäure in das einheitliche Dichlorid von XXVIIh übergeführt wurde. Versuche, durch Alkylierung von XXVIIg mit Methyl-jodid zum Di-jodid zu gelangen, führten nicht zum Ziel.

Im 5-Imidazoliny-(2'')-2-[4'-imidazoliny-(2'')-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid liegt ein dem von H. H a r t m a n n und H. I s l e r ³⁴⁾ synthetisierten 4.4'-Bis-imidazoliny-(2'')-diphenyl vergleichbares Molekül vor, dessen eine 4-Imidazoliny-(2')-phenyl-gruppe durch das 5-Imidazoliny-(2')-thionaphthen ersetzt ist.

Zur Darstellung aus dem 5-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-thionaphthen (XXVIIj) folgte man einmal einem Patent der Fa. Dr. A. Wander ⁷³⁾, indem durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas in die Lösung des Dinitrils in Dimethylformamid und Pyridin das 5-Thioamido-2-(4'-thioamido-phenyl)-thionaphthen (XXVII m) hergestellt wurde, und zum anderen stellte man in der üblichen Weise aus XXVIIj das Diiminoäther-dihydrochlorid (XXVIIk) her; beide Zwischenprodukte konnten ohne Reinigung sofort mit wäßrigem Äthy-

lendiamin bei 110° zum Bis-imidazolinylderivat umgesetzt werden.

Im 5-(4''-Amidino-phenyl-diazo-amino)-2-[4'-(4'-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid liegt erstmals eine Bis-(4-amidino-phenyl-diazo-amino)-Verbindung eines transfixierten Stilbens vor, bei dem die Entfernung zwischen den Amidino-Gruppen mit 21,5 Å geringer ist als die Entfernung in 3,8-Bis-(4'-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenanthridinium-Verbindungen mit 25,7 Å.

In Einklang mit den von S.S. B e r g und Mitarb.^{32, 33, 74)} gemachten Erfahrungen bei der Kupplung von 4-Amino-benzamidin mit tetrazotierten Diaminen von 5-Alkyl-6-aryl-phenanthridiniumsalzen konnte auch hier die pH-Abhängigkeit der Bildung der Diazoamino-Gruppe beobachtet werden. Während im salzsauren Milieu bei pH 1-2 und anschließender Pufferung mit gesättigter Natriumacetatlösung gute, mit den von S.S. B e r g⁷⁴⁾ bei seinen Verbindungen gefundenen Analysenwerten vergleichbare Daten erhalten wurden, brachten Kupplungen bei höheren pH-Werten nur niedere Triazenstickstoff-Werte. Die Kupplung des nach H. J e n s c h⁷⁵⁾ diazotierten 4-Amino-benzamidins mit XXVIIId gelang nicht, vermutlich sind die Amino-Gruppen des 5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen zu schwach basisch.

Das Ausmaß der Triazen-Bildung, sowie der Erfolg von Reinigungsoperationen zur Abtrennung der als Nebenproduktes anzunehmenden o-Amino-azo-Verbindungen, wurde durch die volumetrische Bestimmung des mit Kupfer(I)-chlorid in 3n-Salzsäure aus der Triazen-Gruppe in Freiheit gesetzten Stickstoffs nach L. J. L o h r^{76, 77)} bestimmt.

Die von L. J. L o h r angegebene Apparatur wurde so modifiziert, daß durch dreimaliges, abwechselndes Anlagens eines Wasserstrahlvakuum und Begasen mit CO₂ aus einem Kipp'schen Apparat in kürzester Zeit die Apparatur luftfrei erhalten und durch Er-

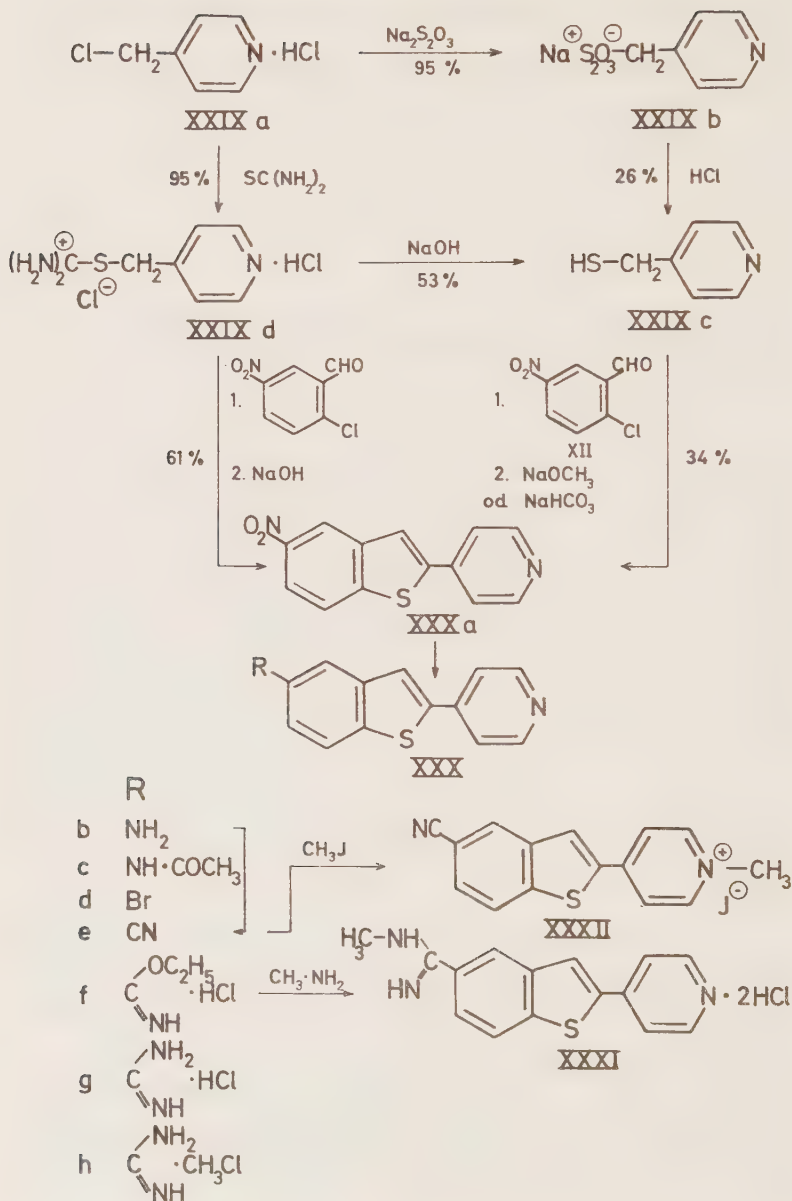
zeugung eines geringen Unterdruckes durch abermaliges, kurzzeitiges Evakuieren die Zugabe der Reagenz-Lösung beschleunigt werden konnte.

5-AMIDINO-2-PYRIDYL-(4')-THIONAPHTHEN-DIHYDROCHLORID

Nach den Erfahrungen von H. J e n s c h ¹⁵⁾ ist die Kombination zweier verschiedener basischer Zentren zu trypanociden Verbindungen möglich wie auch das Beispiel Antrycide ^R zeigt. Mit dem 5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen wurde ein asymmetrisch bibasisches Molekül, vergleichbar dem unwirksamen 4'-Amidino-2-aza-stilben ²⁵⁾, synthetisiert, welches formal durch Ersatz der 4-Amidino-phenyl-Gruppe im 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen durch den 4-Pyridyl-Rest entstanden zu denken ist. Der Abstand der beiden basischen Zentren liegt mit $10,2 \overset{\circ}{\text{Å}}$ zwischen dem des 5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthens mit $8,5 \overset{\circ}{\text{Å}}$ und dem des 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthens mit $11,6 \overset{\circ}{\text{Å}}$.

Formelschema 8

Bei der Synthese von 5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXg) konnte davon ausgegangen werden, daß eine Methyl-Gruppe in 2- oder 4-Stellung am Pyridinring ähnlich kondensationsfähig ist, wie eine Methyl-Gruppe in 2- oder 4-Nitro-toluol. So konnte die Synthese von XXXa so aufgebaut werden, daß an Stelle der Ausgangsmaterialien 4-Nitro-benzylchlorid und XII für die Herstellung von 5-Nitro-2-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (XXVIIa) 4-Picolylchlorid



und XII für die Herstellung von 5-Nitro-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXa), eingesetzt wurden.

Das durch Einleiten von getrocknetem Chlorwasserstoffgas in die benzolische Lösung des 4-Hydroxymethyl-pyridins erhaltene Chlorhydrat wurde mit Thionylchlorid in das 4-Chlormethyl-pyridin-chlorhydrat (XXVIII) übergeführt. Aus diesem erhielt man mit Natriumthiosulfat über das Bunesalz das 4-Mercaptomethyl-pyridin-chlorhydrat (XXIX c) als rotes Öl in einer Ausbeute von 26 % d. Th. Eine bessere Ausbeute in rund 50 % d. Th. erhielt man, wenn man dem von Z. J. Vejdek und M. Protiva⁷⁸⁾ für das 3-Mercaptomethyl-pyridin angegebenen Weg folgte und das aus Thioharnstoff und XXIXa erhaltene S-Pyridyl-(4)-methyl-thiuroniumsalz (XXIXd) alkalisch verseifte. Die Alkylierung und Kondensation von XXIXc mit XII zu XXXa erfolgte sowohl mit Natriumhydrogencarbonat in wäßrigem Alkohol, als auch mit Natriummethylat in Methanol.

Es wurde beobachtet, daß bei der Reaktion in N₂-Atmosphäre bessere Ausbeuten erhalten wurden. Daraus wurde geschlossen, daß die geringen Ausbeuten auf die Autoxidation des Mercaptans an der Luft zurückzuführen sind. Infolgedessen verzichtete man auf die Isolierung des Mercaptans und setzte in einer Eintopfreaktion XXIXd mit XII in methanolischer Natronlauge unter Stickstoffbegasung bei 50° um und konnte so eine Ausbeute von 60 % d. Th. an 5-Nitro-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXa) erzielen.

Inwieweit nebenher, ähnlich der Umsetzung von S-4-Nitro-benzyl-thiuronium-chlorid mit XII 2-Chlor-5-nitro-4'-aza-stilben entstanden war, wurde nicht näher untersucht.

Reduktion von XXXa mit Zinn(II)-chlorid und konz. Salzsäure in Eisessig gab das 5-Amino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen. Die direkte Umwandlung der Amino-Gruppe in die Cyano-Gruppe gelang über die Sandmeyer-Reaktion⁷⁹⁾, indem in 25-prozentiger

Schwefelsäure mit wäßriger Natriumnitritlösung diazotiert und mit Kupfer(I)-cyanid in wäßriger Natriumcyanid-Lösung umgesetzt wurde. Versuche, das in einer Sandmeyer-Reaktion aus dem Amin durch Diazotieren in 24-prozentiger Bromwasserstoffsäure mit wäßriger Natriumnitritlösung und anschließender Umsetzung mit Kupfer(I)-bromid in konz. Bromwasserstoffsäure erhaltene 5-Brom-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXd) mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin in das 5-Cyano-2-pyridyl-(4')-thionaphthen überzuführen, gelangen dem Dünnschichtchromatogramm nach, jedoch erwies sich die Aufarbeitung und die Trennung der Pyridylverbindung vom Chinolin als so aufwendig, daß auf diese Darstellungsweise verzichtet wurde.

Aus der Cyano-Verbindung wurde der salzsaure Iminoäther nach A. P i n n e r ⁶⁸⁾ dargestellt, indem man in die Lösung des Nitrils in einer Mischung aus absol. Äthanol und wasserfreiem Chloroform getrocknetes HCl-Gas einleitete und anschließend in einem verschlossenen Gefäß solange mechanisch schüttelte, bis sich im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zeigte. Durch Schütteln der Lösung des Iminoäthers in ammoniakgesättigtem Äthanol erhielt man das 5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid (XXXg), durch Schütteln der Lösung des Iminoäthers in einer 33-prozentigen Lösung von Methylamin in absol. Äthanol das 5-Methyl-amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid (XXXI). Durch Fällen aus salzsaurer Lösung mit Aceton konnten beide Amidine als Dihydrochloride analysenrein erhalten werden.

Aus XXXe entstand mit Methyljodid in Aceton XXXII, das auf die übliche Weise nicht zum 5-Amidino-2-[1'-methyl-pyridylium-(4')]-thionaphthen-chlorid-hydrochlorid sich umsetzen ließ.

Die Umsetzung von XXXg mit Methyljodid in Aceton und anschließendem Behandeln mit Salzsäure ergab ein Produkt, welches auf Grund folgender Reaktionen als 5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-5-chlormethylat-4'-hydrochlorid anzusehen ist.

1. Mit K ö n i g s - Reagenz ⁸⁰⁾ auf tertiären Ringstickstoff erhielt man eine positive Reaktion, während XXXII keine Reaktion zeigte.
2. Mit dem Reagenz nach F u l l e r ⁸¹⁾ auf unsubstituierte Amidine erhielt man eine positive Reaktion, während XXXI keine Reaktion zeigte.
3. Die wasserfreie Titration in Eisessig mit HClO_4 und die potentiometrische Chloridtitration weisen auf das zusätzliche Vorhandensein einer Methylgruppe hin.

Wegen der größeren Basizität der Amidino-Gruppe gegenüber des Pyridin-Ringstickstoffes (s. Tab. 2) konnte von vornherein erwartet werden, daß bevorzugt eine Umsetzung an der Amidino-Gruppe erfolgte. Nachdem das Umsetzungsprodukt eine positive F u l l e r - Reaktion gab und von XXXI eindeutig verschieden war, dürfte es sich der Ansicht von R. L. S h r i n e r und Fr. W. N e u m a n n ⁸²⁾ entsprechend, um ein Additionsprodukt handeln. Beim Umsetzen von 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen mit Methyljodid wurde ein analoges, zweiseitiges Umsetzungsprodukt beobachtet.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Angaben

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Wenn nichts anderes angegeben, wurden die Analysenproben vom Schmelzpunkt unter 125° während 2 Tagen bei Raumtemperatur, vom Schmelzpunkt über 125° während 24 Stdn. bei der Temperatur des siedenden Wassers jeweils i. V. über Phosphor(V)-oxid getrocknet.

Unter Alkohol ist 96-prozentiges Äthanol, vergällt mit 1 Prozent Petroläther zu verstehen. Als Chloroform wurde Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 Prozent Äthanol, verwendet.

Unter getrocknetem Chloroform ist Chloroform zu verstehen, welches 1 Woche über zerstoßenem, wasserfreiem Calciumchlorid aufbewahrt worden war.

Unter getrocknetem Äther ist Äther, welcher 14 Tage lang über gepreßtem Natriumdraht aufbewahrt worden war, zu verstehen.

Als getrocknetes Toluol verwendete man Toluol, welches 10 Tage lang über gepreßtem Natriumdraht aufbewahrt worden war.

Als Aktivkohle diente Carbo medicinalis pulv., DAB 6 (E. MERCK A.G.).

Als Hartfilter wurden Filter, "Düren Nr. 637" der Firma Macherey, Nagel & Co., Düren, verwendet.

Unter getrocknetem Chlorwasserstoffgas ist solches zu verstehen, welches unmittelbar vor dem Einleiten durch eine Gaswaschflasche mit konz. Schwefelsäure geleitet worden war.

Unter getrocknetem Ammoniakgas ist Ammoniakgas zu verstehen, das unmittelbar vor dem Einleiten durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plättchen gefüllte Säulen mit einem Durchmesser von 2,5 cm und einer Länge von 0,5 m geleitet worden war.

Unter ammoniakgesättigtem, absol. Äthanol ist die durch anfangs kräftiges und gegen Ende langsames, 1 1/2-stündiges Einleiten unter Feuchtigkeitsausschluß von getrocknetem Ammoniakgas durch die Glasfritte einer Gaswaschflasche in absol. Äthanol erhaltene Lösung zu verstehen.

Unter frisch bereitetem N-Brom-succinimid ist ein Produkt zu verstehen, welches nach der Bromierung von Succinimid in Wasser abgenutscht und auf Filterpapier ausgebreitet bei Raumtemperatur über eine Nacht getrocknet wurde.

Für die Dünnschichtchromatographie wurde, wenn nichts anderes vermerkt, Kieselgel-G nach Stahl (E. MERCK A.G.) verwendet, bei der Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid der Firmen Giulini, E. Merck und Woelm. Unter Natrium-Fluorescein-Lösung ist eine 0,04-prozentige, wäßrige Lösung zu verstehen. Nitro-Verbindungen wurden dünnschichtchromatographisch nachgewiesen, indem man mit einer frisch bereiteten Lösung von 0,5 g Zinn(II)-chlorid in 5 ml konz. Salzsäure und 15 ml Wasser besprühte, trocknen ließ und anschließend mit einer Lösung von 0,1 g 4-Dimethylamino-benzaldehyd in einem Gemisch aus 3 ml Äthanol, 0,3 ml konz. Salzsäure und 18 ml iso-Butanol besprühte. Carbonylverbindungen wurden im Dünnschichtchromatogramm durch Ansprühen mit einer Lösung von 0,1 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 0,1 l Alkohol und 1 ml konz. Salzsäure erkennbar gemacht. Zu den Betrachtungen unter dem UV-Licht wurde das Gerät Fluotest-original Hanau - der Quarzlampen-Gesellschaft m. b. H. herangezogen. Unter kurzwelligem UV-Licht ist das Licht der Wellenlänge 254 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 8/30 L und unter langwelligem

UV-Licht das Licht der Wellenlänge 360 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 15/30 zu verstehen.

Die IR-Spektren wurden in KBr-Preßlingen mit einem PERKIN-ELMER - Infracord-Ultrarot-Spektralphotometer, Modell 137, in dankenswerter Weise durch Frl. Dr. G. V o l z aufgenommen.

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ-Mikro-Refraktometer nach J e l l e y bestimmt.

Die Carbonsäuren wurden durch Lösen in n/100 KOH und Rücktitration mit n/100 HCl gegen Tashiro bestimmt.

Die quantitativen Halogenbestimmungen der Salze der Basen erfolgt durch potentiometrische Titration des Halogenids in der Lösung der Salze in 50-prozentigem, wäßrigem Eisessig und beim 5-(4''-Amidino-phenyl-diazo-amino)-2-[4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid sowie allen anderen Substanzen mit nicht salzartig gebundenem Halogen nach dem Aufschluß in der Wurzschmitt-Bombe und Reduktion der Halogenate in schwefelsaurer Lösung mit Zink. Als Meßelektrode diente ein blankes Silberblech und als Bezugslektrode eine gesättigte Kalomelektrode. Unter kräftigem Rühren mit einem Magnetrührer wurde mit n/10 Silbernitrat-Lösung titriert. Zur Anzeige der Spannungsänderung wurde das Universal-pH-Meter 22 der Fa. Radiometer, Kopenhagen, verwandt. Die größte Spannungsänderung zeigte den Endpunkt der Titration an.

Bei den wasserfreien Titrationen von Basen mit 1/10 n Perchlorsäurelösung in wasserfreiem Eisessig löste man die Substanzen in einer 1,6-prozentigen Quecksilber(II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig und benützte als Indikator eine 6-prozentige, benzolische Lösung von α -Naphtholbenzein.

Bei den gleichartigen Titrationen mit 1/10 n Perchlorsäure-

lösung in wasserfreiem Dioxan im Titrigraph von der Fa. Radiometer, Kopenhagen, diente als Lösungsmittel ebenfalls eine 1,6-prozentige Quecksilber (II)-acetat-Lösung in wasserfreiem Eisessig und Kaliumhydrogenphthalat als Urtitersubstanz, wobei der Faktor vor und nach der Analyse bestimmt wurde.

5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

Darstellung von Phenyl-phenacyl-sulfiden

(3-Brom-phenyl)-(4'-methyl-phenacyl)-sulfid (Ia)

5 g (23,5 mMol) 4-Methyl- ω -brom-acetophenon wurden in 0,1 l Methanol gelöst und die filtrierte Lösung im Eisbad auf 0° abgekühlt. 1,57 g (28,1 mMol) Kaliumhydroxid wurden in 0,1 l Methanol gelöst und dieser Lösung 4,45 g (23,5 mMol) 3-Brom-thiophenol zugefügt. In diese filtrierte und im Eisbad auf 2° gekühlte Lösung rührte man die oben beschriebene Lösung von 4-Methyl- ω -brom-acetophenon in dünnem Strahl ein. Man stellte den Ansatz über Nacht in den Kühlschrank, nutschte das auskristallisierte Produkt ab, wusch mit Wasser neutral und ließ an der Luft trocknen. Man erhielt 5 g (66,2 % d. Th.) farblose, von 89 bis 93° schmelzende Kristalle. Zur Analyse wurde 1 g zweimal aus je 10 ml Methanol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf 91,5 - 93,5° stieg.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-

Cyclohexan, 1+1, zeigte nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinzinlösung im kurzwelligem UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F 0,8$, welcher sich mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung gelb anfärben ließ.

48,8 mg Substanz: 1,6 ml n/10 $AgNO_3$, $F = 0,973$

$C_{15}H_{13}BrOS$ (321,2) Ber.: Br = 24,9 %

Gef.: Br = 25,5 %

(3-Aethoxy-4-methyl-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid (Ib)

In einem 0,25 l-Rundkolben wurden am Rückfluß unter mechan. Rühren in 50 ml siedendem Methanol 4,88 g (20 mMol) 4-Nitro- ω -brom-acetophenon gelöst. In der kalten Lösung von 1,2 g (21 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Methanol löste man 3,36 g (20 mMol) 3-Aethoxy-4-methyl-thiophenol und tropfte diese Lösung innerhalb 10 Min. in die oben beschriebene, siedende 4-Nitro- ω -brom-acetophenon-Lösung unter mechan. Rühren ein. Die erhaltene, tiefrote, klare Lösung wurde noch 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht im Kühlschrank wurden die ausgefallenen, gelben Kristalle abgenutscht, neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Aus 20 ml Alkohol mit wenig Aktivkohle wurde umgelöst. Man erhielt 2 g (30 % d. Th.) gelbe Kristalle, welche ab 88° schwach sinterten und bei 90-92,5° schmolzen. Es wurde abermals aus 20 ml Alkohol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf 90-92° stieg. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte im UV-Licht einen dunklen Fleck mit $R_F 0,6$, welcher sich mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazinlösung gelb anfärben ließ.

(3-Brom-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid (Ic)

4,88 g (20 mMol) 4-Nitro- ω -brom-acetophenon wurden in 50 ml Alkohol gelöst. Zu dieser Lösung tropfte man in der Siedehitze am Rückfluß unter mechan. Rühren innerhalb 10 Min. die Lösung von 3,8 g (20 mMol) 3-Brom-thiophenol und 1,2 g (20 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Methanol. Man erhitzte noch 30 Min. weiter am Rückfluß und ließ den Ansatz nach dem Abkühlen über Nacht im Kühlschrank stehen. Das auskristallisierte Produkt wurde abgenutscht, neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 4,2 g (59,5 % d. Th.) von 80 bis 84° schmelzende, gelbe Kristalle. Nach zweimaligem Umlösen aus je 80 ml Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 100,5 - 102°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte im kurzwelligen UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,65, welcher sich mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung gelb anfärben ließ.

76,42 mg Substanz: 2,25 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3\text{S}$ (352,2) Ber.: Br = 22,7 %

Gef.: Br = 22,9 %

(3-Brom-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid-(2'',4''-dinitro-phenyl)-hydrazon

1 g (2,85 mMol) Ic wurden in 40 ml Alkohol gelöst und mit 11,25 ml (2,85 mMol) einer 5-prozent., alkoholischen 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung versetzt. Man ließ den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, dreimal mit je 10 ml Alkohol nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 1,3 g (85,5 % d. Th.) gelbes, amor-

phes Produkt, schmelzend von 229 bis 232⁰. Nach zweimaligem Umlösen aus je 0,1 l Tetrahydrofuran schmolzen die goldgelben Kristallnadeln bei 232 - 234⁰.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eis=essig, 10+1, zeigte einen gelben Fleck mit R_F 0,87.

(3-Methyl-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid (Id)

In einem 0,25 l Dreihalskolben wurden unter mechan. Rühren und rückfließend in 50 ml siedendem Methanol 4,88 g (20 mMol) p-Nitro- ω -bromacetophenon gelöst. In der kalten Lösung von 1,2 g (21 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Methanol löste man 2,5 g (20 mMol) m-Thiokresol und tropfte diese Lösung innerhalb 10 Min. in die oben beschriebene, siedende Lösung unter mechan. Rühren ein. Die erhaltene, gelbe, klare Lösung wurde noch 30 Min. weitergekocht. Die nach dem Erkalten über Nacht ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser neutral und mit wenig Methanol nachgewaschen. Man erhielt nach dem Trocknen an der Luft 4 g (70 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 82-84⁰. 1 g wurde aus 10 ml Methanol unter Zusatz von wenig Aktivkohle umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf 83- 84,5⁰ stieg. Löste man aus viel Methanol um, so erhielt man hellgelbe Schuppen vom gleichen Schmelzpunkt. Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte im kurzwelligen UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,65, welcher sich mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung gelb anfärben ließ.

(3-Methyl-phenyl)-(4'-nitro-phenacyl)-sulfid-(2'', 4''-dinitro-phenyl)-hydrazon

1 g (3,5 mMol) Id wurden in 30 ml Alkohol gelöst, 14 ml (3,5 mMol) 5-prozentige, alkoholische 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung hinzugegeben und der Ansatz über Nacht stengelassen. Man nutschte ab, wusch 3 mal mit je 10 ml Alkohol und trocknete bei 100°. Die Ausbeute betrug 1,6 g (98 % d.Th.) gelbes, amorphes Produkt vom Schmelzpunkt 199-201°. Wurde aus 0,1 l n-Butanol umgelöst, so stieg der Schmelzpunkt der feinen, gelben Kristalle auf 205-207°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte im kurzwelligen UV-Licht einen dunklen und im sichtbaren Licht gelben Fleck mit $R_F^{0,42}$.

Ringschlüsse von Phenyl-phenacyl-sulfiden zu 2-Phenyl- und 3-Phenyl-thionaphthenen

Ringschlußversuch von (3-Methyl-phenyl)-(4'-brom-phenacyl)-sulfid

Ringschlußversuche von (3-Methyl-phenyl)-(4'-brom-phenacyl)-sulfid ¹³⁾ mit Polyphosphorsäure, Phosphor (V)-oxid in Toluol oder Xylol, Phosphor (V)-oxid und Zinkchlorid und Aluminiumoxid in Toluol, Phosphor(V)-oxid und Zinkchlorid in der Harnstoffschmelze, Aluminiumchlorid in Aether sowie konz. Schwefelsäure in Toluol führten stets zu fluoreszierenden Produkten, ebenso Versuche Thioresorcinol und p-Brom- ω -brom-acetophenon mit Phosphor (V)-oxid und Zinkchlorid und Aluminiumoxid in Toluol direkt umzusetzen. Die

Dünnschichtchromatogramme mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigten in allen Fällen neben dem vom Ausgangsprodukt herrührenden Flecken und anderen in der Hauptsache einen dem 6-Methyl-2-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen¹³⁾ entsprechenden Fleck mit $R_F^{0,9}$, welcher im UV-Licht blau fluoreszierte.

Ringschlußversuche von (4-Methyl-phenyl)-(4'-brom-phenacyl) sulfid

Versuche, (4-Methyl-phenyl)-(4'-brom-phenacyl) sulfid mit Polyphosphorsäure, konz. Schwefelsäure oder konz. Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid bei verschiedenen Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen ringzuschließen zum 3-Phenyl-derivat führten in allen Fällen im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zu mehreren im UV-Licht blau fluoreszierenden, nicht identifizierten Flecken.

Ringschlußversuche von (3-Brom-phenyl)-(4'-methyl-phenacyl)-sulfid (Ia)

Versuche, Ia ringzuschließen zum 3-Phenyl-Derivat mit Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid, konz. Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid mit konz. Schwefelsäure zusammen bei Temperaturen von 20° bis zum jeweiligen Sieden und Reaktionszeiten bis zu 14 Tagen, führten stets zum fluoreszierenden 2-Phenyl-Derivat. Die dünn-schichtchromatographische Analyse der Ansätze mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, ergab in allen Fällen nach Reaktions-

zeiten von 1 bis 3 Min. einen schwachen, im UV-Licht dunklen Fleck mit $R_F 0,9$, der jedoch nach längeren Reaktionszeiten unter gleichzeitigem Auftreten im UV-Licht fluoreszierender Flecken verschwand. Ansätze mit Aluminiumchlorid in Chlorbenzol, zeigten im Dünnschichtchromatogramm ausschließlich fluoreszierende Flecken mit $R_F 0,8 - 0,9$.

6-Brom-2-(4'-methyl-phenyl)-thionaphthen (II)

3,8 g (12 mMol) Ia wurden in 40 ml getrocknetem Chlorbenzol gelöst und zur Suspension von 4,0 g (30 mMol) Aluminiumchlorid in 30 ml Chlorbenzol gegeben. Unter Feuchtigkeitsausschluß wurde der Ansatz sodann unter mech. Rühren innerhalb 1/2 Stde. auf 75° Infrabadtemperatur erwärmt und anschließend 2 Stdn. bei dieser Temperatur belassen. Man zersetzte unter mechanischem Rühren mit 40 ml Wasser und 15 ml konz. Salzsäure, trennte die Phasen und dampfte die Chlorbenzollösung am Rotationsverdampfer i. V. zur Trockne ein. Die hellbraune, kristalline Masse wurde zum Abtrennen des Ausgangsproduktes in 0,1 l heißem Methanol suspendiert, kurz aufgekocht, heiß abgenutscht und dreimal mit je 20 ml heißem Methanol nachgewaschen. Nach dem Umlösen aus 10 ml Benzol erhielt man 0,1 g (10 % d. Th., bezogen auf 1 g umgesetztes Ausgangsprodukt) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $243-247^{\circ}$. Aus den vereinigten methanolischen Auszügen und Waschlaugen konnten 2,8 g Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden.

Das Dünnschichtchromatogramm von II mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte im langwelligen UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit $R_F 0,9$, dessen Fluoreszenz nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung verschwand.

6-Aethoxy-5-methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIb) ¹²⁾

1 g (3 mMol) Ib wurde in 25 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 2 g wasserfreiem, gepulvertem Zinkschlorid, 2 g Phosphor(V)-oxid und 5 g neutralem Aluminiumoxid wurde 1 Stde. unter mechan. Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man ließ auf etwa 50° abkühlen und zersetzte durch Zugabe von 50 ml Wasser unter Rühren, dekantierte vom Aluminiumoxid ab und trennte die beiden Phasen. Das Aluminiumoxid wurde nochmals mit 30 ml Chloroform durchgerührt und das Chloroform mit dem Toluol vereinigt. Diese organische Phase wurde dreimal mit je 0,1 l 2n Natronlauge und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Entfernen letzter Reste Wasser mit fein gepulvertem Calciumchlorid wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer i. V. abdestilliert. Der Rückstand wurde aus 0,1 l Eisessig umgelöst und man erhielt 0,4 g (47 % d. Th.) gelbe Kristalle, welche ab 188° schwach sinterten und bei 200-202° schmolzen. Die Mischung mit authentischem IIb ¹²⁾ (Schmp. 199-202°) schmolz ohne Depression bei 199-202°.

6-Brom-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIIc)

2,1 g (6 mMol) Ic wurden in 30 ml getrocknetem Toluol gelöst. Nach Zugabe von 3 g wasserfreiem, gepulvertem Zinkchlorid, 3 g Phosphor(V)-oxid und 6 g neutralem Aluminiumoxid wurde 1 Stde. unter mechan. Rühren am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Man ließ auf 50° abkühlen, zersetzte durch Zugabe von 50 ml Wasser unter mechan. Rühren, dekantierte vom Aluminiumoxid ab und trennte die beiden Phasen. Die organische Lösung wurde dreimal mit 30 ml 2n Natronlauge und anschließend

dreimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Toluol-lösung über Natriumsulfat wurde am Rotationsverdampfer i. V. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde auf einem Tonteller ausge-drückt. Durch tropfenweise Zugabe von Aether konnte das Produkt zur Kristallisation gebracht werden. Man erhielt 0,2 g (10 % d. Th.) gelbe Kristalle, welche ab 170° sinterten und bei $180-185^{\circ}$ schmolzen. Es wurde zweimal aus je 15 ml Eisessig umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf $189-190^{\circ}$ stieg.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte einen im sichtbaren Licht hellgelben und im UV-Licht dunklen Fleck mit $R_F 0,65$.

Ringschlußversuche mit längeren Reaktionszeiten brachten keine besseren Ausbeuten. Versuche mit Aluminiumchlorid in Chlorbenzol bei Temperaturen von 35° bis 130° und Reaktionszeiten bis zu 6 Stdn. brachten keinen Erfolg. Erfolglos waren auch Versuche mit Polyphosphorsäure bei 100° und Zeiten bis zu 4 Stdn.

Im Handversuch wurde eine Probe mit SnCl_2 -Salzsäure zum Amin reduziert. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich ein im UV-Licht nicht fluoreszierender Fleck mit $R_F 0,45$, welcher sich mit p-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung gelb anfärben ließ.

6-Methyl-3-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (IIIId)

a) mit Aluminiumchlorid: 1 g (3,5 mMol) Id wurde zusammen mit 1,4 g (10,5 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid in 20 ml Chlorbenzol suspendiert. Unter mechan. Rühren wurde diese Suspension am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß 3 1/2 Stdn. bei 70-75° Infrabadtemperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde unter mechan. Rühren durch Zugabe von 0,1 l 2n Salzsäure zersetzt. Man trennte die beiden Phasen und dampfte die Chlorbenzollösung i. V. am Rotationsverdampfer ein. Man erhielt ein zähes, gelbrotes Öl, das man auf einen Tonteller gab und sofort tropfenweise Aether zufügte. Nur auf diese Weise konnte ein gelbes, amorphes Produkt, welches bei 130-134° schmolz, in einer Ausbeute von 0,1 g (10,5 % d. Th.) erhalten werden. Nach dem Umlösen aus 30 ml 70-prozentigem Eisessig erhielt man gelbe Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 134-136°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung ein dunkler Fleck mit R_F 0,9.

Im Handversuch wurde eine Probe mit SnCl_2 -Salzsäure zum Amin reduziert. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte sich ein im UV-Licht nicht fluoreszierender Fleck mit R_F 0,32, welcher sich mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung gelb anfärben ließ.

b) mit Zinkchlorid: 2,9 g (10 mMol) Id wurden in 40 ml getrocknetem Toluol gelöst. Nach Zugabe von 4 g wasserfreiem Zinkchlorid, 4 g Phosphor(V)-oxid und 8 g neutralem Aluminiumoxid wurde der Ansatz 1 Stde. unter mechanischem Rühren am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Man ließ auf 50° abkühlen, zersetzte durch Zugabe von 0,1 l Wasser unter mechan. Rühren, dekantierte vom Aluminiumoxid ab und trennte beide Phasen.

Die organische Lösung wurde dreimal mit 50 ml 2n Natronlauge und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen der Toluollösung mit wasserfreiem Natriumsulfat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Das erhaltene, zähflüssige, gelbe Öl wurde auf einen Tonteller gegeben und sofort tropfenweise mit Aether versetzt, wobei sich ein gelbes, amorphes Produkt abschied. Nach dem Umlösen aus 30 ml 70-prozentigem Eisessig erhielt man 0,2 g (7,5 % d. Th.) gelbe Kristallnadeln, welche in Mischung mit dem nach a) erhaltenen Produkt ohne Depression bei 134-136° schmolzen.

Ringschlußversuche mit Polyphosphorsäure waren erfolglos.

5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

p-Thiokresol-methyläther (IV) ^{83, 84)}

150 g (1,2 Mol) p-Thiokresol wurden zu einer Lösung von 60 g (1,5 Mol) Natriumhydroxid in 0,3 l Wasser in einem 1 l - Dreihalskolben unter mechan. Rühren und Eiskühlung innerhalb 10 Min. gegeben. Man rührte noch 1 Stde. im Eisbad weiter und tropfte anschließend innerhalb 20 Min. unter weiterem Kühlen und Rühren 174 g (1,38 Mol) Dimethylsulfat zur Lösung hinzu. Nun wurde der Ansatz 3 Stdn. rückfließend gekocht und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit 0,3 l Aether versetzt. Nach dem Abtrennen der ätherischen Phase im Scheidetrichter wurde diese dreimal mit je 0,3 l Wasser gewaschen, sodann über Nacht über feingestoßenem Calciumchlorid getrocknet und anschließend im Vakuum destilliert. Die bei 92° und 13 mm Quecksilbersäule übergehende Fraktion wurde herausgeschnitten (Literaturangabe: Sdp.₂₀ = 104-105° ⁸⁴⁾).

Man erhielt 143 g (85 % d. Th.) einer farblosen, klaren Flüssigkeit mit dem Brechungsindex $n_D^{20^\circ} = 1,572$ (Literaturangabe: $n_D^{16^\circ} = 1,57537^{83}$).

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, war nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_F 1,0$ zu sehen.

4'-Brom-2-methylmercapto-5-methyl-benzophenon (VI)

35,2 g (0,16 Mol) 4-Brom-benzoylchlorid (V) wurden zusammen mit 21,6 g (0,16 Mol) wasserfreiem, fein gepulvertem Aluminiumchlorid in 10 ml Schwefelkohlenstoff in einem 0,25 l Dreihalskolben unter mechan. Rühren, Feuchtigkeitsausschluß und Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad 30 Min. lang suspendiert. Anschließend wurde unter fortgesetztem Kühlen des Ansatzes auf unter 0° und Rühren 11,2 g (0,08 Mol) IV innerhalb 10 Min. in die Suspension eingetropt. Man rührte noch 3 Stdn. weiter und ließ sodann nach Entfernen des Kühlbades und Abschalten des Rührers 14 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Der festgewordene Ansatz wurde wieder auf 0° abgekühlt und mit ca. 50 g fein gestoßenem Eis versetzt. Die entstandene Suspension goß man sofort auf 200 g feines Eis, säuerte mit konz. Salzsäure an und nutschte ab, nachdem auch die anfangs öligen Ausscheidungen fest geworden waren. Man löste das erhaltene Produkt in 0,2 l Aceton, filtrierte von wenigen ungelösten Anteilen ab und versetzte das Filtrat mit 0,1 l konz. Ammoniak sowie 0,5 l Wasser. Die hellgrüne Fällung wurde sofort abgenutscht, mit Ammoniak nachgewaschen und auf Tontellern getrocknet. Man erhielt 20 g (78 % d. Th.) hellgelbgrünes Rohprodukt vom Schmelzpunkt $71-73^\circ$. Aus dem ammoniakalischen Filtrat fielen beim Stehen über Nacht hell-

grüne Kristalle aus, welche nach dem Isolieren und Umlösen durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt als 4-Brom-benzamid identifiziert werden konnten. Erhalten wurden 6,8 g (0,034 Mol) vom Schmelzpunkt 173-183°. Durch Ansäuern der ammoniakalischen Mutterlauge mit konz. Salzsäure konnten noch 4,0 g (0,02 Mol) 4-Brom-benzoesäure vom Schmelzpunkt 250° gewonnen werden, welche ebenfalls durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Das erhaltene Rohprodukt vom Schmelzpunkt 71-73° wurde in 0,4 l siedendem Petrolaether weitgehend gelöst, von 1,6 g (0,008 Mol) ungelöstem 4-Brom-benzamid abfiltriert und der Petrolaether am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das verbleibende, gelbe Öl wurde nach dem Versetzen mit 0,1 l Wasser fest und man erhielt nach dem Trocknen auf einem Tonteller an der Luft 18,4 g (72 % d. Th.) hellgelbes Produkt vom Schmelzpunkt 73-75°. Zur Analyse wurde 1 g zweimal aus je 10 ml Alkohol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt der erhaltenen hellgrünen, groben Kristalle sich nicht änderte.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, war nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,9 zu sehen, welcher sich mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazinlösung gelb anfärben ließ.

84,63 mg Substanz: 2,65 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrOS}$ (321,24) Ber.: Br = 24,9 %

Gef.: Br = 24,4 %

5-Methyl-2-carboxy-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen (VIIa)

12,8 g (0,04 Mol) VI wurden mit 18,8 g (0,2 Mol) Monochloressigsäure in einem 0,1 l Rundkolben auf einem Infrabad bei 100° zusammengeschmolzen und die Schmelze 8 Stdn. bei dieser

Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen versetzte man den teilweise kristallisierten Ansatz mit 0,1 l Wasser, nutschte das farblose, kristalline Produkt ab, wusch mit Wasser neutral und trocknete an der Luft. Man erhielt 13,55 g (98 % d.Th.) von 247 bis 265^o schmelzendes Rohprodukt.

Eine Probe von 1 g wurde zweimal aus 20 ml 70-prozentigem, wäßrigem Methanol umgelöst, wobei farblose Kristalle ausfielen, welche bei 264-267^o unter Decarboxylierung schmolzen.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich im langwelligen UV-Licht ein hellblau fluoreszierender und nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht dunkler Fleck mit R_F 0,75.

Für die Titration mit dem Indikator Tashiro wurden bei einer Einwaage von 13,8 mg und einer Vorlage von 20,00 ml 1/100 n KOH, $F = 1,081$, bis zum Umschlag 16,78 ml 1/100 n HCl, $F = 1,0515$, verbraucht.

13,8 mg Substanz: 3,98 ml n/100 KOH , $F = 1,000$

$C_{16}H_{11}BrO_2S$ (347,24) Ber.: MG = 347,2
 Gef.: MG = 346,7

5-Methyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen (VIIb)

0,1 g (0,29 mMol) VIIa wurden in einer Mischung von 1 ml trockenem Chinolin und 0,1 g auf elektrolytischem Wege hergestelltem Kupferpulver 1/2 Stde. zum Sieden erhitzt, wobei starke CO₂-Entwicklung zu beobachten war. Nach dem Erkalten goß man den Ansatz in 20 ml 2n Salzsäure und extrahierte dreimal mit je 50 ml Aether. Die vereinigten Aetherauszüge wurden zweimal mit 2n Soda-

lösung und zweimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer i. V. eingedampft. Man erhielt ein gelbes Öl, dessen Lösung in 20 ml Chloroform auf eine Säule von 2 cm Durchmesser und 5 cm Länge mit Aluminiumoxid gegossen wurde. Die ersten 20 ml des farblosen Eluates wurden am Rotationsverdampfer i. V. eingedampft. Das erhaltene, farblose Öl konnte im Eis-Kochsalz-Bad zur Kristallisation gebracht werden. Man erhielt farblose, von 68-78° schmelzende Kristalle. Nach dem Umlösen aus Methanol schmolzen die farblosen Kristallnadeln bei 87-89°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,8.

5-Methyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIIc)

27 g (0,078 Mol) Rohprodukt von VIIa wurden in 0,6 l Methanol in einem 2 l -Dreihalskolben mit Dimroth-Kühler unter Erwärmen mit einer Pilz-Heizhaube klar gelöst. In die siedende Lösung wurde unter Feuchtigkeitsausschluß getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach 2 Stdn. war die Reaktion, wie die dünn-schichtchromatographische Kontrolle ergab, beendet. Man ließ erkalten, nutschte scharf ab, trocknete den Rückstand bei 100° und erhielt 23,5 g (84 % d. Th.) feine, farblose Kristallnadeln, welche ab 114° schwach sinterten und bei 118-119° schmolzen. Aus dem Filtrat konnten durch Einengen am Rotationsverdampfer weitere 2,7 g (9,6 % d. Th.) gewonnen werden, so daß sich eine Gesamtausbeute von 93,6 % d. Th. ergab. Zur Analyse wurde 1 g zweimal aus 40 ml

Methanol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf $119-120^{\circ}$ stieg.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_F 0,9$.

82,35 mg Substanz: 2,3 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrO}_2\text{S}$ (361,26) Ber.: Br = 22,5 %

Gef.: Br = 22,1 %

5-Brommethyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIId)

5 g (13,8 mmol) VIIc wurden mit 3,3 g (36,3 mmol) frisch bereitetem N-Brom-succinimid in einer Reibschale fein verrieben, mit 0,15 l Tetrachlorkohlenstoff in einen 0,5 l - Rundkolben mit Dimroth-Kühler überführt und auf dem Drahtnetz zum Sieden erhitzt. Nach Beginn des Siedens gab man 0,2 g Dibenzoylperoxid zu und nach 10 Min. nochmals 0,2 g und hielt die Mischung insgesamt 30 Min. am Sieden. Nach dem Stehen über Nacht nutschte man vom ungelösten Succinimid ab (1,65 g vom Schmp. $108-118^{\circ}$) und destillierte am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel ab. Man erhielt nach dem Trocknen bei 100° 6,1 g (100 % d. Th.) hellgelbes Rohprodukt, welches von 123 bis 145° schmolz. Die Vollständigkeit der Bromierung ließ sich durch Dünnschichtchromatographie mit dem Fließmittel Benzol kontrollieren: Das Ausgangsprodukt zeigte im langwelligen UV-Licht einen dunkelblau fluoreszierenden und nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung gelben Fleck mit $R_F 0,9$. Das Bromierungsprodukt zeigte einen im langwelligen UV-Licht schwach blau fluoreszierenden Fleck mit $R_F 0,85$, welcher

nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im UV-Licht dunkel und im Tageslicht schwach rot gefärbt war. Daneben war sehr schwach ein weiterer Fleck mit $R_F 0,9$ zu sehen, welcher nicht mit dem des Ausgangsproduktes identisch war und sich mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung gelb anfärben ließ. Wahrscheinlich handelte es sich um das Dibrommethyl-Produkt, welches mit überschüssigem N-Bromsuccinimid entstanden war.

Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne jede Reinigung sofort zum Aldehyd VII f eingesetzt, wobei das Dibrommethyl-Produkt nicht störte.

5-Formyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VII f)

Hexamethylenetetraminsalz (VII e) : 5,7 g (40,3 mMol)

Hexamethylenetetramin wurden unter Erwärmen in 0,1 l Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 6,5 g (14,8 mMol) Rohprodukt von VII d erhitzte man 20 Min. am Rückfluß zum Sieden. Aus der gelben, klaren Lösung fielen bereits nach 1 Min. farblose Kristalle aus. Nach Beendigung der Reaktion und Abkühlen des Ansatzes auf Zimmertemperatur wurde der ausgefallene Kristallbrei abgenutscht. Man erhielt nach dem Trocknen an der Luft 7,7 g (90 % d. Th.) VII in farblosen Kristallen vom Zersetzungspunkt 186° . Zur Analyse wurde 1 g aus 60 ml Methanol umgelöst, wobei sich der Zersetzungspunkt nicht änderte.

53,3 mg Substanz: 0,82 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0795$

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (580,45) Ber.: 13,74 % leicht hydrolysierbares Brom
Gef.: 13,59 % leicht hydrolysierbares Brom

Aldehyd (VII f) : 7,7 g (13,3 mMol) VIIe wurden in einen 0,1 l -Rundkolben mit Dimroth-Kühler nach Zugabe von 25 ml 65-prozentiger Essigsäure 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom Ausgefallenen abgenutscht, mit 10 ml Eisessig zweimal und dann mit Wasser neutral gewaschen und darauf bei 100° getrocknet. Man erhielt 3,0 g (58 % d. Th.) Rohprodukt in farblosen Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 164-169°. Eine Probe von 1 g wurde zweimal aus 10 ml Eisessig umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf 169,5 - 171,5° stieg.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte sich ein im langwelligen UV-Licht schwach hellblau fluoreszierender und mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung gelb anfärbbarer Fleck mit R_F 0,55.

Oxim des 5-Formyl-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methyl-esters (VII g)

9,0 g (24 mMol) Rohprodukt von VII f wurden in einer Mischung von 90 ml Pyridin und 0,36 l Alkohol heiß gelöst. Nach Zugabe von 3,6 g (52 mMol) $NH_2OH \cdot HCl$ erhitzte man 1/2 Stde. am Rückfluß zum Sieden. Danach wurde noch heiß filtriert und das klare Filtrat in 1,5 l kaltes Wasser eingegossen. Man nutschte vom Ausgefallenen ab, wusch mit Wasser neutral und trocknete bei 100°. Man erhielt 8,5 g (91 % d. Th.) farbloses, amorphes Rohprodukt, schmelzend von 204-212°.

Die zweimalige Kristallisation von 1 g aus 20 ml Eisessig ergab feine, farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 219-221°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein schwach dunkler Fleck mit R_F 0,54.

5-Cyano-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (VIIh)

23 g (59 mMol) Rohprodukt von VIIg wurden in 0,7 l Essigsäure-anhydrid 5 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend goß man die noch heiße Lösung unter Rühren vorsichtig in 2,5 l Wasser. Nach dem Erkalten wurde das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 22 g (100 % d. Th.) Rohprodukt, von 216° bis 220° schmelzend. Eine Probe von 0,8 g wurde zweimal aus 0,25 l Methanol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt der feinen, farblosen Kristallnadeln auf 222-223,5° stieg.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein gelber Fleck mit R_F 0,85.

5-Cyano-3-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen-carbonsäure-(2) (VIIi)

20 g (53,5 mMol) Rohprodukt von VIIh wurden in 0,2 l 10-prozentiger, methanolischer Kalilauge 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach 3 Min. lag eine rotbraune, klare Lösung vor, nach 5 Min. begann ein Produkt auszufallen und nach 10 Min. war im Dünnschichtchromatogramm kein Ausgangsprodukt mehr zu sehen. Der noch heiße Ansatz wurde in 0,2 l heißes Wasser eingegossen, die entstandene, rote, klare Lösung mit ca. 100 mg Kohle aufgeköcht, filtriert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und auf einem Tonteller das farblose, amorphe Produkt an der Luft getrocknet. Man erhielt 19 g (98,5 % d. Th.) rohe Säure, welche bei 232-235° unter

Zersetzung schmolz. Eine Probe von 1 g wurde zweimal aus je 10 ml Methanol umgelöst, wobei der Zersetzungspunkt auf 253⁰ stieg.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im sichtbaren Licht ein rötlicher und im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,6 .

Zur Äquivalentgewichtsbestimmung durch Titration der Carbon-säure mit dem Indikator Tashiro wurden 12,9 mg in 20,00 ml n/100 KOH, $F = 1,0810$, klar gelöst und 17,12 ml n/100 HCl , $F = 1,0515$, bis zum Umschlag verbraucht.

12,9 mg Substanz: 3,62 ml n/100 KOH , $F = 1,000$

$C_{16}H_8BrNO_2S$ (358,22) Ber.: MG = 358,2

Gef.: MG = 356,4

5-Cyano-3-(4'-cyano-phenyl)-thionaphthen (VII j)

1,9 g (5,3 mMol) rohe Säure VIIi und 1,9 g (22,4 mMol) Cu(I)-cyanid wurden in einer Reibschale fein verrieben und in einem Reagenzglas vom Durchmesser 1,5 cm und von der Länge 16 cm mit 10 ml Chinolin mit einem Thermometer angeteigt. In einem auf ca. 300⁰ vorerwärmten Luftbad erhitzte man unter Umrühren mit dem Thermometer auf eine Reaktionstemperatur von 270⁰, wobei die Decarboxylierung stürmisch in Gang kam und nach 5 Min. abgeklungen war. Anschließend erniedrigte man die Reaktionstemperatur auf 240⁰ und hielt den Ansatz für 1 Stde. bei 240⁰. Der heiße Ansatz wurde sodann in 0,2 l auf 60⁰ vorerwärmte, mechanisch gerührte 2n Salzsäure eingegossen. Man rührte 1 Stde. lang bei 60⁰

weiter, nutschte ab, wusch den Rückstand mit Wasser neutral und trocknete bei 100°. Das hellbraune Produkt wurde in 50 ml Chloroform gelöst und auf eine Säule von 2,5 cm Durchmesser und 8 cm Länge mit Aluminiumoxid gegeben. Man eluierte mit Chloroform, bis der braune Ring der Verunreinigungen das Säulenende erreicht hatte und dampfte das farblose oder hellgelbe Eluat am Rotationsverdampfer zur Trockene ein. Nach dem Umlösen aus 10 ml Eisessig erhielt man 0,8 g (58 % d. Th.) feine, farblose Kristallnadeln, welche bei 197-200° schmolzen. Zur Analyse wurde noch zweimal aus 0,25 l Alkohol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf 199-201° stieg.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler und im sichtbaren Licht ein heller Fleck mit $R_F^{0,7}$.

Zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl wurden 8,2 mg Substanz mineralisiert und bei einer Vorlage von 21,03 ml n/100 HCl, $F = 1,000$, 6,02 ml verbraucht.

8,2 mg Substanz: 6,02 ml n/100 HCl, $F = 1,000$

$C_{16}H_8N_2S$ (260,317)	Ber.: N = 10,76 %
	Gef.: N = 10,28 %

5-Amidino-3-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (VII1)

Die klare, farblose Lösung von 1,2 g (4,6 mMol) VIIj in 50 ml über Calciumchlorid getrocknetem Chloroform wurde in einer 0,25 l - Gaswaschflasche mit 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man in diese Mischung durch eine Glasfritte unter Feuchtigkeitsausschluß 1 1/2 Stdn. lang in mäßigem Strom getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Den nunmehr gelben,

klaren Ansatz überführte man in eine 0,2 l - Sektflasche, verschloß diese mit einem Kunststoff-Patentverschluß und schüttelte den Ansatz stehend 1 Woche lang bei Raumtemperatur. Die himbeerrote, klare Lösung wurde darauf am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft. Man erhielt einen farblosen, hygroskopischen, kristallinen Rückstand von 5-Äthoxycarbimino-3-(4'-äthoxycarbimino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (VIII), welcher sofort weiterverarbeitet wurde, nachdem im IR-Spektrum einer Probe die für die Nitril-Gruppe charakteristische Bande bei 2270 cm^{-1} nicht mehr zu sehen war.

Der Rückstand löste sich in 0,1 l mit trockenem Ammoniak gesättigtem absol. Alkohol farblos, klar. Die Lösung wurde in einer mit einem Polyäthylen-Patentverschluß verschlossenen 0,2 l - Sektflasche stehend bei Raumtemperatur mechanisch geschüttelt. Nach 24 Stdn. war bereits eine deutliche Fällung zu beobachten und nach 7 Tagen wurde über ein Hartfilter abgesaugt und der Rückstand mit wenig trockenem Aether nachgewaschen. Man erhielt 1,37 g (81 % d. Th.) farbloses, amorphes Produkt, welches sich in 130 ml Wasser klar löste. Nach dem Filtrieren der Lösung wurde mit 25 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach dem Abnutschen des Niederschlages auf einem Hartfilter wurde 24 Stdn. i. V. über P_2O_5 und KOH im Exsikkator und anschließend 24 Stdn. in der Trockenpistole bei der Temperatur des siedenden Wassers getrocknet. Man erhielt 960 mg (56,5 % d. Th.) farbloses Pulver, welches bis 365° nicht schmolz.

- a) 14,7 mg Substanz: $0,39 \cdot 2,5\text{ ml n/10 HClO}_4$, $F = 0,825$
 b) 37,65 mg Substanz: $1,9\text{ ml n/10 AgNO}_3$, $F = 1,0795$

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (367,31) Ber.: MG = 367,3 ; Cl = 19,3 %
 Gef.: MG = 365,5 ; Cl = 19,3 %

(4-Brom-phenyl)-methyl-sulfid (VIII)

10, g (77,5 mMol) Dimethylsulfat wurden innerhalb 20 Min. zur kalten Lösung von 9,5 g (50 mMol) 4-Brom-thiophenol und 2,5 g (62,5 mMol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser unter mechan. Rühren hinzugetropft. Anschließend erhitze man den Ansatz 3 Stdn. am Rückfluß zum Sieden. Beim Erkalten kristallisierte der Thioaether aus. Er wurde abgenutscht, neutral gewaschen, in 0,1 l Aether klar gelöst und diese Lösung zweimal mit je 0,1 l Wasser gewaschen. Man trocknete die Aetherlösung mit fein gepulvertem, trockenem Natriumsulfat, destillierte am Rotationsverdampfer den Aether ab und erhielt 9,7 g (95 % d. Th.) farblose, derbe Kristalle vom Schmelzpunkt 38-40°. (Literaturangaben: Fp. 38°⁸⁵), 32°⁸⁶), 37,5°⁸⁷).

2,4'-Dibrom-4-methylmercapto-benzophenon (IX)

4,4 g (20 mMol) 4-Brom-benzoylchlorid und 2 g (10 mMol) 4-Brom-phenyl)-methylsulfid sowie 2,7 g (20 mMol) feingepulvertes, trockenes Aluminiumchlorid wurden in 10 ml Schwefelkohlenstoff unter Feuchtigkeitsausschluß suspendiert. Man ließ den Ansatz unter häufigem Umschütteln 100 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und zersetzte darauf den Komplex mit 0,1 l Eiswasser und 10 ml konz. Salzsäure. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, neutral gewaschen und mit 0,1 l siedendem Petrolaether extrahiert. Beim Stehen über Nacht fielen aus dem Petrolaetherauszug feine, farblose Blättchen aus. Man erhielt 0,3 g (10 % d. Th.) bei 126-128° schmelzendes Produkt. Nach dem Umlösen aus 0,1 l Petrolaether mit wenig Aktivkohle stieg der Schmp. auf 129,5 - 131,5°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_F^{0,9}$, welcher sich nicht mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazinlösung anfärben ließ.

Das Infrarotspektrum zeigte wie das Infrarotspektrum von 4'-Brom-2-methylmercapto-5-methyl-benzophenon (VI) eine Diarylketonbande bei 1675 cm^{-1} . Übereinstimmende Bande zeigten sich auch bei 1590 cm^{-1} und 1475 cm^{-1} , während eine vierte, ähnliche Bande von IX bei 1390 cm^{-1} und von VI bei 1400 cm^{-1} lag. Der weitere Vergleich der Spektren zeigte keinerlei Übereinstimmungen.

Umsetzung mit Chloressigsäure

0,2 g (0,55 mMol) IX wurden mit 1,0 g (10,6 mMol) Monochloressigsäure 10 Stdn. auf 100° erwärmt. Anschließend versetzte man den Ansatz mit 20 ml Wasser, nutschte ab, wusch neutral und trocknete bei 100° . Man erhielt 0,2 g farbloses Produkt, welches bei $126-128^\circ$ schmolz und nach dem Umlösen aus 0,1 l Petroläther im Gemisch mit dem Ausgangsprodukt ohne Depression bei $129-131^\circ$ schmolz.

S-Phenyl-4-brom-thiobenzoessäure-ester (X)

2 g (20 mMol) Thiophenol wurden in 10 ml (20 mMol) 2n Natronlauge und 80 ml Wasser gelöst und mit der Lösung von 4 g (20 mMol) 4-Brombenzoyl-chlorid in 5 ml Aceton versetzt. Man erwärmte den Ansatz auf der Heizplatte kurz bis zum Sieden und ließ ihn sodann über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das ausge-

fallene Produkt wurde abfiltriert, neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 4 g (68 % d. Th.) farbloses Produkt, welches bei 78-90° schmolz. Nach dem Umlösen aus 50 ml Alkohol stieg der Schmelzpunkt der kräftigen, farblosen Kristallnadeln auf 100-102°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte nach dem Besprühen mit Natriumfluoresceinlösung im UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,85.

107,6 mg Substanz: 3,75 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrOS}$ (293,2) Ber.: Br = 27,3 %

Gef.: Br = 27,1 %

S-(4'-Brom-phenyl)-4-brom-thiobenzoessäure-ester (XI)

3,8 g (20 mMol) 4-Brom-thiophenol wurden in 10 ml (20 mMol) 2n Natronlauge und 0,2 l Wasser gelöst und mit der Lösung von 4 g (20 mMol) 4-Brom-benzoyl-chlorid in 5 ml Aceton versetzt. Man erwärmte den Ansatz auf der Heizplatte kurz bis zum Sieden und ließ ihn sodann über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 3,7 g (53 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 150-153°. Nach dem Umlösen aus 0,2 l Aethanol schmolzen die farblosen, glitzernden Kristalle bei 151,5 - 153°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoresceinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,9.

61,95 mg Substanz: 3,4 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Br}_2\text{OS}$ (372,1) Ber.: Br = 43,0 %

Gef.: Br = 42,7 %

2,5-Di-amidino-thionaphthen-dihydrochlorid

Thioglycolsäureaethylester ⁸⁸⁾

188 g (1,63 Mol) 80-prozentige, wäßrige Thioglycolsäure wurden zusammen mit 0,2 l Alkohol, 0,3 l Benzol und 20 ml konzentrierter Schwefelsäure in dem 1 l - Einhalsrundkolben eines Soxhlet-Apparates, dessen Hülse mit 120 g trockenem Magnesiumsulfat gefüllt worden war, mit einer Pilz-Heizhaube 18 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz zweimal mit je 0,35 l Wasser im Scheidetrichter extrahiert und die obere, organische Phase sodann durch eine 40 cm lange Vigreux-Kolonnen destilliert. Die Destillation wurde abgebrochen, nachdem die niedrig siedenden Anteile überdestilliert waren und bei 100° praktisch nichts mehr überdestillierte. Die höher siedenden Anteile des Rückstandes wurden einer Vakuumdestillation unterworfen, und die bei 17 Torr und 55-58° (Literaturangabe: a) Sdp. 20°: 63° ⁸⁸⁾; b) Sdp. 17: 55° ⁸⁹⁾) übergehende Fraktion wurde herausgeschnitten. Man erhielt 164 g (84 % d. Th.) einer farblosen, klaren Flüssigkeit vom Siedepunkt 156-158° (Literaturangabe: a) Sdp. 155° ⁸⁸⁾; b) Sdp. 156-158° ⁸⁹⁾) und mit dem Brechungsindex $n_D^{20} = 1,480$ (Literaturangabe: a) $n_D^{20} = 1,582$; ⁹⁰⁾ b) $n_D^{20} = 1,4578$ ⁹¹⁾).

5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2)-aethylester ¹⁵⁾ (XIII)

In einem 1 l - Dreihalskolben wurden in 0,15 l Alkohol 10,35 g (0,45 Mol) Natrium gelöst. Bei Raumtemperatur wurden sodann unter mechan. Rühren 54 g (0,45 Mol) Thioglycolsäureaethylester hinzugegeben. Zur entstandenen, milchig-weißen Suspen-

sion wurde nach dem Abkühlen auf 0° im Eisbad die Lösung von 83,4 g (0,45 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) in 0,16 l Alkohol innerhalb 20 Min. unter mechan. Rühren zugetropft, wobei sofort ein hellbraunes Produkt ausfiel. Nach dem Entfernen des Eisbades wurde der Ansatz 4 Stdn. unter weiterem Rühren am Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgenußt, dreimal mit je 0,1 l Alkohol, dreimal mit je 0,1 l Wasser und noch einmal mit 0,1 l Alkohol gewaschen und das erhaltene Produkt im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Man erhielt 68 g (60 % d. Th.) eines schwach gelben bis hellgrünen, feinkristallinen Produktes vom Schmelzpunkt $163-165^{\circ}$. Durch Kristallisation aus Alkohol im Verhältnis 1:100 mit wenig Aktivkohle wurden feine, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt $165-167^{\circ}$ erhalten (Literaturangabe: Schmp. 166° ⁵⁴).

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 9+1, zeigte nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung einen die Fluoreszenz schwach löschenden Fleck mit $R_F^{0,85}$.

5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVa)

a) Aus XIII ⁵⁴): In einem 0,5 l - Dreihalskolben wurden unter mechan. Rühren, rückfließend und auf dem Wasserbad 25 g (0,1 Mol) (XIII) in 95 ml Alkohol gelöst und darauf eine Lösung von 8,0 g (0,2 Mol) Natriumhydroxid in 95 ml Wasser hinzugegeben. Es wurde 2 Stdn. weiter erhitzt und sodann am Rotationsverdampfer i. V. Alkohol abdestilliert. Die gelbbraune Suspension wurde in 1 l siedendes Wasser eingerührt und die entstandene Lösung durch eine vorgewärmte Nutsche filtriert. Das noch heiße Filtrat wurde mit 0,2 l

konz. Salzsäure unter Rühren versetzt und die ausgefallene Säure nach dem Erkalten abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Erhalten wurden 22,3 g (100 % d. Th.) feine, farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt $238-240^{\circ}$ (Literaturangabe: a) Schmp. 237° ^{15, 16} ; b) Schmp. $239-241^{\circ}$ ¹⁷).

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 9+1, zeigte nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht einen die Fluoreszenz stark löschenden Fleck mit $R_F^{0,45}$.

b) Aus XII und Thioglykolsäure: 5 g (16,2 mMol) 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd wurden in 0,1 l Alkohol gelöst und mit der Lösung von 2 g (17,3 mMol) 80-prozentiger, wäßriger Thioglykolsäure in 20 ml Alkohol versetzt. Unter Rühren wurde der Ansatz am Rückfluß zum Sieden erhitzt und während 1 1/2 Stdn. eine Lösung von 1 g (43,5 mMol) Natrium in 30 ml Alkohol zugetropft. Anschließend wurde noch 4 Stdn. weiter erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht, in 0,1 l Wasser gelöst, wenig 2n NaOH hinzugegeben und mit einer Spatelspitze Aktivkohle aufgeköcht, filtriert, mit konz. Salzsäure angesäuert und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das ausgefallene, hellbraune Produkt wurde abgenutscht, neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Nach dem Umlösen aus 50 ml Eisessig erhielt man 0,3 g (8,3 % d. Th.) feinkristallines Produkt vom Schmelzpunkt $237-240^{\circ}$, welches im Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt ohne Depression schmolz.

c) Aus XII und Na_2S_x und Chloressigsäure ⁴¹⁾: Zur siedenden Lösung von 37 g (0,2 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd in 140 ml Alkohol wurde unter mechan. Rühren während 2 Stdn. eine Schmelze aus 24 g (0,1 Mol) $Na_2S \cdot 9H_2O$ und 3,2 g (0,1 Mol) Schwefel hinzugetropft. Anschließend gab man eine Lösung von 12 g

(0,3 Mol) NaOH in Rotulis und 12 g (0,05 Mol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in 60 ml Wasser zum Ansatz, erhitze noch 1 Stde. und rührte nun die zuvor mit Soda neutralisierte Lösung von 28 g (0,3 Mol) Monochlor-essigsäure in 50 ml Wasser ein. Man ließ über Nacht im Kühlschrank stehen, nutschte ab, löste das filzige Produkt in 0,2 l Wasser und 10 ml 2n NaOH, kochte mit Kohle auf, filtrierte und säuerte das Filtrat mit konz. Salzsäure an. Nach dem Abnutschen, Neutralwaschen und Trocknen an der Luft erhielt man 8,5 g (19,1 % d. Th.) feine, schwachgelbe Kristallnadeln, von 236 bis 240° schmelzend, deren Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt keine Depression zeigte.

5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2)-chlorid (XIVb) ⁵⁴⁾

4,6 g (0,0206 Mol) XIVa wurden in 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 5 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die klare, hellgrüne Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Restliche Mengen von Thionylchlorid wurden durch zweimaliges Suspendieren des Rückstandes in Benzol und Abdestillieren des Lösungsmittels abgetrieben. Man erhielt 5,0 g (100 % d. Th.) farbloses Produkt vom Schmelzpunkt 156-158°.

Eine Probe von 1 g wurde aus 25 ml Benzol-Benzin, 1+1, mit wenig Aktivkohle umgelöst, wobei der Schmelzpunkt der farblosen, feinen Kristallnadeln auf 159-160° stieg. (Literaturangabe: Schmp. 160° ⁵⁴⁾).

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 80+20, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung ein weißer Fleck mit R_F 0,95, welcher im UV-Licht die Fluoreszenz löschte.

5-Nitro-thionaphthen-carbonsäure-(2)-amid (XIVc)

1 g (4,15 mMol) XIVb wurde in 0,1 l Dioxan klar gelöst und dieser Lösung 0,3 l konz. Ammoniaklösung zugesetzt. Das ausgefallene, hellgrüne, kristalline Produkt wurde abgenutscht und getrocknet. Man erhielt 750 mg (82 % d.Th.) Kristalle, welche von 230 bis 234° schmolzen. Nach dem Umlösen aus 60 ml 60-prozentigem, wäßrigem Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 232,5 - 234,5°, ab 227° begann das Produkt zu sublimieren.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im langwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,38.

5-Amino-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVd) ⁴¹⁾

11,2 g (0,05 Mol) XIVa wurden unter Erwärmen auf dem Wasserbad in 0,1 l Wasser und 10 ml konz. Ammoniaklösung gelöst. Zur filtrierten, klaren, schwach grünen Lösung wurden unter mechan. Rühren 45 ml konz. Ammoniaklösung und eine Lösung von 83,5 g (0,5 Mol) Eisen(II)-sulfat in 0,3 l Wasser gegeben und der Ansatz sodann 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Noch heiß wurde vom ausgefallenen Eisen(II)-hydroxid abfiltriert und solange mit heißem, 0,5-prozentigem Ammoniakwasser nachgewaschen, in der Regel dreimal mit je 0,1 l, bis im Filtrat auf Säurezusatz keine Fällung mehr zu beobachten war. Die vereinigten, gelb bis gelbgrünen Filtrate wurden zum Sieden erhitzt und in der Siedehitze mit 2n Salzsäure unter Rühren bis zum pH 3-4 (Indikatorpapier) angesäuert, bis eine farblose, klare Lösung entstanden war. Beim Stehen über Nacht bei Raumtemperatur fiel

die 5-Amino-thionaphthen-carbonsäure-(2) aus, wurde scharf abgesaugt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und an der Luft auf Tontellern getrocknet. Es wurden feine, farblose Blättchen vom Zersetzungspunkt 280° (Literaturangabe: Schmp. 278° ⁴¹⁾) in einer Ausbeute von 9,7 g (100 % d. Th.) erhalten.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit p-Dimethylamino-benzaldehyd-Lösung ein kräftig gelber Fleck mit R_F 0,1.

5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVe)

Zur Herstellung der Kupfer(I)-bromid-Lösung wurden in einem 0,2 l Erlenmeyerkolben 14,0 g (0,056 Mol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 44 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 11,7 g (0,084 Mol) $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Zu dieser Lösung gab man langsam unter Rühren eine Lösung von 7 g (0,028 Mol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 11 ml Wasser. Man ließ abkühlen, wusch den Niederschlag durch Dekantieren mit Wasser, löste in 0,12 l konz. Bromwasserstoffsäure und verarbeitete die Lösung sofort, da das Kupfersalz luftempfindlich war. 3,86 g (0,02 Mol) feinst gepulvertes XIVd wurden in einem 0,1 l Erlenmeyerkolben in 20 ml (0,06 Mol) 24-prozentiger Bromwasserstoffsäure suspendiert. Zu dieser Suspension wurde unter Eiskühlung und mechan. Rühren bei $0 - 5^{\circ}$ während 10 Min. eine Lösung von 1,4 g (0,02 Mol) Natriumnitrit in 8,0 ml Wasser getropft. Anschließend wurde noch 5 Min. weitergerührt. Nach Zugabe von ca. 10 mg Harnstoff zur Entfernung überschüssigen Nitrits wurde noch 10 Min. gerührt und dann die gelbe Suspension des Diazoniumsalzes innerhalb 5 Min. in die oben beschriebene, frisch bereitete, in einem 0,6 l Becherglas auf 0° im Eisbad gekühlte Kupfer(I)-bromid-Lösung

unter mechan. Rühren eingegossen. Danach wurde auf dem siedenden Wasserbad 10 Min. erwärmt, wobei sich unter Stickstoffentwicklung das Reaktionsprodukt abschied. Mit 0,25 l Wasser wurde nach dem Abkühlen der Ansatz verdünnt, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Man erhielt 4,75 g (92 % d. Th.) eines schwach hellbraunen Produktes, welches bei 225° sinterte, bei 228° zu sublimieren begann und um 231-234° schmolz.

Zur Reinigung wurde 1 g aus 10 ml Eisessig unter Zusatz von wenig Aktivkohle umgelöst. Erhalten wurden feine, farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 236-237,5° (Literaturangabe: a) Schmp. 234-235° 56); b) Schmp. 235° 55)).

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein die Fluoreszenz löschender Fleck mit R_F 0,75.

5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-methylester (XIV f)

4,2 g (16,3 mMol) XIVe wurden in 0,15 l Methanol heiß gelöst, mit 2,5 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 13 Stdn. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die klare Lösung mit 2n NaOH schwach alkalisch gemacht und vom Ausgefallenen sofort abgenutscht. Aus der Mutterlauge konnten durch Ansäuern mit 2n HCl 0,9 g XIVe zurückgewonnen werden. Man wusch neutral und trocknete an der Luft. Es fielen 3,3 g (74,5 % d. Th.) farblo- ses Produkt an, welches nach dem Umlösen aus 0,3 l 50-prozen- tigem Alkohol mit wenig Aktivkohle in langen, feinen, farblosen Na- deln kristallisierte und bei 111-112,5° schmolz (Literaturangabe:

Schmp. $97-98^{\circ} 56$),

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_F 0,85$.

5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-chlorid (XIVg)

2,0 g (7,8 mMol) XIVE wurden in 25 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 5 Std. am Rückfluß unter Feuchtigkeitsausschluß mittels aufgesetztem Calciumchloridrohr gekocht. Der Überschuß an Thionylchlorid wurde sodann auf dem Wasserbad im Vakuum abdestilliert und der noch nicht ganz trockene Rückstand in 0,1 l Äther aufgenommen; diese Lösung wurde mit 100 mg Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und in einer offenen Porzellanschale zum Abdunsten des Äthers beiseitegestellt. Erhalten wurden 2,15 g (100 % d. Th.) feine, schwach grünliche Kristallnadeln. Nach abermaligem Aufkochen in 0,1 l Äther mit wenig Aktivkohle, Filtrieren, Abdunsten sowie weiterer Trocknung im Vakuumexsikkator über P_2O_5 und KOH wurden feine, farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt $95-97,5^{\circ}$ erhalten. (Literaturangabe: Schmp. $76-78^{\circ} 56$).

5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-amid (XIVh)

In einem 0,1 l Einhals-Rundkolben wurden 5,1 g (20 mMol) XIVE in 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 1 Stde. unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß gekocht. Sodann wurde im Vakuum der Wasserstrahl-

pumpe auf dem Wasserbad der Überschuß an Thionylchlorid abdestilliert, der Rückstand in Benzol aufgenommen, abermals wie oben eingedampft, um letzte Reste an Thionylchlorid zu entfernen, und der kalte, trockene Rückstand mit 0,1 l zuvor auf 0° abgekühlter 25-prozentiger Ammoniakflüssigkeit versetzt. Nach dem Absaugen, Neutralwaschen mit Wasser und Trocknen wurden 5,0 g (100 % d. Th.) eines hellbraunen Produktes erhalten, welches bei 230° sinterte und von 235-238° schmolz. Zur Analyse wurde eine Probe von 1 g zweimal aus je 0,1 l Chlorbenzol mit einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst, wobei farblose, glitzernde Kristallblättchen vom Schmelzpunkt 235,5 - 238° anfielen.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,36.

63,8 mg Substanz: 2,5 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNOS}$ (256,13) Ber.: Br = 31,2 %

Gef.: Br = 31,0 %

5-Brom-2-cyano-thionaphthen (XIV i)

5,0 g (19,5 mMol) XIVh wurden in einem 0,25 l Rundkolben unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß in 30 ml Benzol heiß suspendiert, sodann mit 10 ml frisch destilliertem Thionylchlorid⁵⁹⁾ versetzt und weiterhin am Sieden gehalten. Nach 30 Min. wurden abermals 10 ml und von da ab alle 2 Stdn. jeweils 10 ml Thionylchlorid dem Ansatz hinzugefügt bis zu einer Gesamtreaktionszeit von 9 Stunden. Die nunmehr klare Lösung wurde noch warm in 0,25 l kaltes Wasser gegossen und diese mit 0,25 l Benzol versetzt.

Es fielen 2,3 g Ausgangsmaterial aus. Die benzolische Phase des Filtrates wurde im Schütteltrichter abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 0,1 l Benzol extrahiert. Die vereinigten, benzolischen Lösungen wurden am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft; der Rückstand wurde in 0,2 l Alkohol heiß gelöst, die Lösung mit ca. 0,1 g Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und mit 0,6 l Wasser das Nitril gefällt. Nach dem Abnutschen und Trocknen im Trockenschrank bei 100° wurden 1,95 g (74 % d.Th., bezogen auf 2,7 g umgesetztes Ausgangsmaterial) farbloses, amorphes Produkt erhalten, welches von 130 bis 136° schmolz. Zur Analyse wurde 1 g zweimal aus je 0,1 l Ligroin mit je einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst, wobei farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 138,5 - 140° erhalten wurden.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszein-Lösung im kurzwelligen UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,95.

44,9 mg Substanz: 1,96 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_9\text{H}_4\text{BrNS}$ (238,113)	Ber.: Br = 33,56 %
	Gef.: Br = 33,93 %

2.5-Dicyano-thionaphthen (XIV j)

2,0 g (8,4 mMol) rohes, bei 130-136° schmelzendes (XIV i) wurden mit 2,0 g (24 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, in ein Reagenzglas, ϕ 1,5 cm, Länge 16 cm, gegeben und die Mischung mit 10 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrttem Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt, und der Ansatz in einem auf 300° vorerhitzten Luftbad auf eine Innentemperatur von

240-260° gebracht. Nach einer Reaktionszeit von 1 Stde. rührte man die noch heiße Lösung vorsichtig unter dem Abzug in 0,2 l auf 50° vorgewärmte, mechanisch gerührte 2n Salzsäure ein, wobei sich Blausäure entwickelte. Anschließend wurde die Suspension in einem 0,5 l Erlenmeyer-Kolben auf einem heizbaren Magnetrührer 1/2 Stde. lang bei 50° gerührt. Das feinflockige, braune Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gut nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 1,45 g (93 % d. Th.) hellbraunes, von 200 bis 212° schmelzendes Rohprodukt. Es wurde unter Erwärmen in 0,3 l Chloroform gelöst, die Lösung auf eine Säule von 8 cm Länge und 5 cm Durchmesser mit Aluminiumoxid gegossen und viermal mit je 0,1 l Chloroform eluiert. Der nach dem Abdampfen der 0,65 l des gelben Eluates am Rotationsverdampfer anfallende Rückstand wurde in 0,2 l Alkohol heiß gelöst, die Lösung mit ca. 0,1 g Aktivkohle aufgekocht, filtriert und das farblose Filtrat über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen, feinen, langen, büschelig angeordneten Kristallnadeln wurden abgenutscht, mit wenig Alkohol gewaschen, bei 100° getrocknet und ergaben eine Ausbeute von 0,9 g (58 % d. Th.) mit dem Schmelzintervall 215,5 - 219°. Durch abermaliges Umlösen aus 0,1 l Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 217-219°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 1+1, war im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,85 zu sehen.

2.5-Di-amidino-thionaphthen-dihydrochlorid (XIV 1)

1,1 g (6 mMol) XIV j wurden in 85 ml getrocknetem Chloroform gelöst und die klare Lösung mit 5,5 ml (90 mMol) absol. Alkohol versetzt. Anschließend leitete man unter Feuchtigkeitsausschluß durch die Glasfritte in einer Gaswaschflasche 2 Std. lang getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Die chlorwasserstoffgesättigte, klare Lösung wurde in eine 0,2 l -Sektflasche übergeführt, das Einleitungsgefäß mit 25 ml trockenem Chloroform nachgespült und die mit einem Polyäthylen-Patentverschluß verschlossene Flasche sodann stehend mechan. geschüttelt. Nach 7 Tagen zeigte das IR-Spektrum einer Niederschlagsprobe keine Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} mehr, worauf die erhaltene weiße Suspension am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft wurde. Erhalten wurde ein farbloses, feinkristallines Produkt, 2.5-Di-äthoxycarbimino-thionaphthen-dihydrochlorid (XIVk), welches sofort weiterverarbeitet wurde.

Das Produkt wurde in 0,1 l ammoniakgesättigtem Alkohol gelöst, die klare Lösung in eine 0,2 l -Sektflasche gefüllt und die Flasche mit einem Polyäthylen-Patentverschluß verschlossen eine Woche lang stehend bei Raumtemperatur mechan. geschüttelt. Den schwach orangefarbenen, kristallinen Niederschlag nutschte man ab, teigte ihn mit 30 ml 2n Salzsäure an und nutschte das nunmehr farblose Produkt abermals über ein Hartfilter ab. Es wurde 24 Std. i. V. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° und darauf 24 Std. in der Trockenpistole bei 100° getrocknet. Man erhielt 0,6 g (34,5 % d. Th.) farbloses XIV 1, welches unter schwachem Sintern ab 310° bis 365° nicht schmolz.

20,3 mg Substanz: $0,76 \cdot 2,5\text{ ml n/10 HClO}_4$, $F = 0,715$



Ber.: MG = 291,2

Gef.: MG = 298,9

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

5-Nitro-2-(4'-nitro-benzoyl)-thionaphthen (XVIII)

a) Über XVI: 25 g (0,1 Mol) 4-Nitro- ω -brom-acetophenon (XV) wurden in einem 1 l - Rundkolben mit Dimroth-Kühler auf dem siedenden Wasserbad in 0,4 l Methanol gelöst und mit der warmen Lösung von 25 g (0,1 Mol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 60 ml Wasser versetzt. Man erwärmte noch 1 Stde. weiter, filtrierte die noch heiße Lösung und stellte sie sodann über Nacht in den Kühlschrank. Das ausgefallene, hellgelbe Bunte-Salz wurde abgenutscht, mit Aether gewaschen und bei 60-70° getrocknet und möglichst bald weiterverarbeitet. Die Ausbeute betrug 27 g (90 % d. Th.).

27 g (0,09 Mol) Bunte-Salz wurde in einem 1 l - Rundkolben auf dem Wasserbad in 0,6 l Alkohol gelöst, mit 26 ml konz. Salzsäure versetzt und der Ansatz 1 Stde. am Rückfluß erhitzt. Der noch heiße Ansatz wurde sodann in 3 l Wasser gegossen und die Suspension über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Man nutschte ab, wusch mit Wasser neutral und verarbeitete das gelbe, faserige Rohprodukt von 4-Nitro- ω -mercapto-acetophenon (XVI) unverzüglich weiter.

16 g (0,08 Mol) XVI wurden sofort nach der Herstellung in einem 1 l - Dreihalskolben unter mechan. Rühren in 0,4 l Alkohol suspendiert. Man gab sodann 13 g (0,07 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) hinzu, wobei eine klare, rote Lösung entstand. Innerhalb 10 Min. tropfte man in diese Lösung die Lösung von 10 g (0,084 Mol) NaHCO_3 in 0,1 l Wasser ein, wobei eine zunehmende Fällung beobachtet wurde. Anschließend erwärmte man den Ansatz 1 Stde. unter mechan. Rühren auf dem siedenden Wasserbad, ließ erkalten, nutschte ab, wusch den Rückstand je zweimal mit 50 ml Wasser und 50 ml Alkohol und trocknete bei 100° im Trockenschrank.

Man erhielt 13 g (56,6 % d. Th.) dunkelbraunes, amorphes Produkt, welches bei 232-249° schmolz. Durch zweimaliges Umlösen von 1 g Substanz aus je 0,1 l Chlorbenzol mit wenig Aktivkohle stieg der Schmelzpunkt der hellbraunen, glitzernden Kristallblättchen auf 253-255°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 9+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,85.

b) Über XV: In einem 0,1 l - Dreihalskolben wurden unter Erwärmen auf dem Infrabad in 40 ml Alkohol 9,5 g (50 mMol) 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) gelöst. Zu dieser Lösung wurden während des Siedens am Rückfluß unter mechanischem Rühren innerhalb 2 Stdn. im Abstand von je 5 Min. jeweils 5 Tropfen einer auf 55° erwärmten Schmelze aus 6 g (25 mMol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ und 0,8 g (25 mMol) Schwefel gegeben, wobei jeweils eine Verfärbung des Ansatzes nach tiefrot eintrat, welche jedoch nach 2 Min. unter Auftreten einer gelben Fällung wieder verschwand. Anschließend gab man in den siedenden Ansatz die klare Lösung von 3 g (12,5 mMol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ und 3 g (75 mMol) NaOH in 15 ml Wasser. Die erhaltene klare, tiefrote Lösung wurde noch 1/4 Stde. zum Sieden erhitzt und sodann noch heiß in einem 0,3 l - Erlenmeyer-Kolben übergeführt und sofort unter Rühren mit der warmen Lösung von 12,2 g (50 mMol) 4-Nitro- ω -brom-acetophenon (XV) in 0,1 l Alkohol versetzt. Nachdem die heftige Reaktion abgeklungen war, stellte man den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur beiseite. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit Methanol neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 2,75 g (16,9 % d. Th.) hellbraunes Produkt, welches nach dem Umlösen aus 0,25 l Eisessig mit 0,1 g Aktivkohle in feinen, gelben Kristallnadeln ausfiel, die ab 250° sinterten und bei 252-254° schmolzen. Eine Mischung mit dem nach a) erhaltenen Produkt schmolz ohne Depression.

5-Amino-2-(4'-amino-benzoyl)-thionaphthen (XIX)

1 g (3,05 mMol) XVIII wurden in der Siedehitze in 20 ml Eisessig suspendiert und anschließend mit der heißen Lösung von 10 g (4,45 mMol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 20 ml konz. Salzsäure versetzt. Man kochte den Ansatz 1 Stde. am Rückfluß. Nach dem Erkalten fiel aus der klaren, gelben Lösung beim Stehen über Nacht bei Raumtemperatur das farblose, kristalline Hexachlorostannat aus. Dieses wurde abgenutscht, mit zweimal je 20 ml Eisessig nachgewaschen und sodann mit 0,1 l 4n Natronlauge bei 50° 1/2 Stde. lang unter Rühren digeriert. Man nutschte erneut ab, wusch den Rückstand neutral, trocknete an der Luft und erhielt 750 mg (94,5 % d. Th.) gelbes, amorphes Produkt, welches bei $187-196^\circ$ unter Zersetzung schmolz und sofort weiterverarbeitet wurde.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton, 9+1, zeigten sich nach dem Anfärben mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung ein kräftig gelber Fleck mit $R_F 0,4$ und ein schwach angedeuteter, gelber Fleck mit $R_F 0,6$.

5-Nitro-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXI)

In einem 0,25 l Dreihalskolben wurden unter Erwärmen auf dem Infrabad in 0,14 l Alkohol unter mechan. Rühren und Rückfluß 37 g (0,2 Mol) XII klar gelöst. Zur siedenden Lösung wurden nun während 2 Stdn. alle 5 Min. mit einer Tropfpipette je 20 Tropfen einer auf 55° erwärmten Schmelze aus 24 g (100 mMol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ und 3,2 g (100 mMol) Schwefel gegeben. Bei jeder Zugabe trat eine Verfärbung des Ansatzes nach tiefrot ein, welche jedoch

nach 2 Min. unter Auftreten einer gelben Fällung verschwand. Diese Fällung nahm im Laufe der 2 Stdn. deutlich zu. Sodann wurde in den siedenden Ansatz die klare Lösung von 12 g (50 mMol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ und 12 g (300 mMol) NaOH in 60 ml Wasser in einem Schuß hinzugegeben. Der jetzt wieder klare, tiefrote Ansatz wurde noch $1/4$ Sde. am Sieden gehalten und sodann noch heiß in einen 2 l - Weithals-Erlenmeyer-Kolben übergeführt und sofort die heiße Lösung von 54 g (0,194 Mol) 4-Brom- ω -bromacetophenon (XVII) in 0,9 l Methanol unter Rühren hinzugegeben. Nachdem die heftige Reaktion abgeklungen war, wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur beiseitegestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgutscht, mit Methanol gründlich bis zur neutralen Reaktion des Filtrates gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 28 g (38,7 % d. Th.) hellgelbbraunes Produkt, welches unter Sintern ab 237° bei $240\text{--}243^\circ$ schmolz.

Eine Probe von 5 g wurde aus 0,5 l Eisessig unter Zusatz einer Spatelspitze Kohle umgelöst, wobei 3,25 g vom Schmelzpunkt $243\text{--}245^\circ$ erhalten wurde. Zur Analyse wurde 1 g davon in 0,1 l Aceton gelöst und auf eine Säule von 5 cm Durchmesser, die mit einer 5 cm hohen Schicht von Aluminiumoxid beschickt war, gegossen. Nach erschöpfender Elution durch Nachgießen von zweimal je 0,1 l Aceton, wurde das Eluat auf 0,1 l eingeengt, mit einer Spatelspitze Aktivkohle aufgekocht, filtriert und das farblos klare Filtrat über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Erhalten wurde ein hellgelbes, amorphes Produkt, welches unter Zersetzung bei $245,5\text{--}247,5^\circ$ schmolz.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Cyclohexan, 15+4, zeigte sich im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_F 0,85$.

63,8 mg Substanz: 1,65 ml $n/10$ AgNO_3 , $F = 1,063$

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrO}_3\text{NS}$ (362,22) Ber.: Br = 22,7 %

Gef.: Br = 22,0 %

5-Amino-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXII)

Zur Suspension von 10 g (27,6 mMol) Produkt von XXI in 0,2 l Eisessig in einem 1 l -Rundkolben wurde in der Siedehitze die heiße Lösung von 32 g (142 mMol) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in 0,2 l konz. Salzsäure gegeben und der Ansatz 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur goß man die klare Lösung vorsichtig in 1 l eisgekühlte, 20-prozentige Natronlauge. Das ausgefallene, gelbe Produkt wurde abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 9,3 g (99 % d. Th.) gelbes, amorphes Produkt, welches ab 135° sinterte und ab 140° unter Zersetzung schmolz.

Eine Probe von 5 g wurde in 0,4 l Alkohol gelöst, auf eine Säule von 10 cm Länge und 5 cm Durchmesser mit Aluminiumoxid gegossen und dreimal mit je 0,1 l Alkohol eluiert. Die vereinigten Eluate wurden am Reaktionsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Man erhielt 4 g (80 % d. Th.) gelbbraunes Produkt, welches unter Zersetzung bei $142\text{-}150^\circ$ schmolz.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton, 95+5, zeigte sich ein gelber Fleck mit $R_F 0,75$ neben einem schwach angedeuteten gelben Fleck mit $R_F 0,9$.

5-Brom-2-(4'-brom-benzoyl)-thionaphthen (XXa)

a) Aus XXII: Zur Herstellung der Kupfer(I)-bromid-Lösung wurden in einem 0,3 l -Erlenmeyerkolben 21 g (84 mMol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 65 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 17,5 g (126 mMol) $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Zu dieser Lösung gab man langsam unter Rühren eine Lösung von 10,5 g (41,7 mMol)

$\text{Na}_2\text{S O}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 17 ml Wasser hinzu. Man ließ abkühlen, wusch den Niederschlag durch Dekantieren mit Wasser, löste ihn in 0,175 l konz. Bromwasserstoffsäure und verwendete die Lösung sofort. Die Nitrosylschwefelsäure wurde bereitet, indem in einem 0,1 l Erlenmeyerkolben in 18 ml, auf dem Wasserbad auf $70-80^\circ$ erwärmer, konzentrierter Schwefelsäure unter mechan. Rühren innerhalb 10 Min. 2,6 g (37,7 mMol) fein gepulvertes Natriumnitrit in kleinen Portionen gelöst wurden, wodurch die Bildung von Stickoxiden vermieden blieb. Nach dem Abkühlen auf 20° gab man zu dieser klaren Lösung innerhalb einer Stunde unter kräftigem, mechan. Rühren eine frisch bereitete Suspension von 10 g (30 mMol) fein pulverisiertem Produkt von XXII in 50 ml Eisessig. Dabei wurde durch Kühlung mit einem Eisbad eine Reaktionstemperatur unter 25° eingehalten. Anschließend wurde noch 5 Min. weitergerührt. Dann gab man eine Spatelspitze Harnstoff zu, um den Überschuß an Nitrit zu entfernen. Man rührte noch 10 Min. und goß diese klare, rotbraune Diazoniumsalzlösung innerhalb 10 Min. unter mechan. Rühren in die oben beschriebene, in einem 0,6 l Becherglas auf 10° im Eisbad abgekühlte Kupfer(I)-bromid-Lösung ein. Danach erwärmte man 10 Min. im siedenden Wasserbad, wobei sich unter Stickstoffentwicklung das Reaktionsprodukt abschied. Es wurden 0,3 l Wasser zugegeben, das hellbraune Produkt abgenutscht, neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Das erhaltene, hellgraue Pulver wog 11 g (92,5 % d. Th.), sinterte ab 170° und schmolz bei $201-210^\circ$. Man löste es in 1 l Chloroform, gab die Lösung auf eine Säule von 8 cm Länge und 5 cm Durchmesser mit Aluminiumoxid, eluierte viermal mit je 0,25 l Chloroform, dampfte das Eluat am Rotationsverdampfer ein und kristallisierte den hellbraunen Rückstand aus 0,8 l Eisessig unter Zusatz von 0,2 g Aktivkohle. Erhalten wurden 6,6 g (55,5 % d. Th.) hellgelbgrüne, feine Kristallnadeln, welche ab 210° schwach sinterten und bei $223-225^\circ$ schmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe von 1 g aus 0,1 l Toluol zweimal umgelöst, wobei der Schmelzpunkt der feinen, farblosen Kristallnadeln auf 227,5 - 229° stieg.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Cyclohexan-Benzol, 5+1, zeigte im langwelligen UV-Licht einen dunklen Fleck mit R_F 0,7.

52,6 mg Substanz: 2,604 ml n/10 AgNO_3 , F = 1,000

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{Br}_2\text{OS}$ (396,13) Ber.: Br = 40,4 %

Gef.: Br = 39,6 %

b) Aus XIX: Zur Herstellung der Kupfer(I)-bromid-

Lösung wurden im 0,2 l -Weithals-Erlenmeyerkolben 5 g (20 mMol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 16 ml Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 4,3 g (31 mMol) $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Zu dieser Lösung gab man langsam unter Rühren eine Lösung von 2,5 g (10 mMol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 4 ml Wasser hinzu. Man ließ abkühlen, wusch den Niederschlag durch Dekantieren mit Wasser, löste ihn in 43 ml konz. Bromwasserstoffsäure und verwendete diese Lösung sofort.

Zur Bereitung der Nitrosylschwefelsäure wurden 4,4 ml konz. Schwefelsäure in einem 50 ml Erlenmeyerkolben auf einen heizbaren Magnetührer auf 70-80° erwärmt und in der Säure unter mechan. Rühren 650 mg (9,4 mMol) fein gepulvertes NaNO_2 in kleinen Portionen gelöst. Dieser klaren Lösung gab man nach dem Abkühlen auf 20° unter kräftigem Rühren während 10 Min. die frisch bereitete Suspension von 1 g (3,7 mMol) fein gepulvertes Produkt von XIX in 12 ml Eisessig zu. Dabei wurde unter Kühlung in einem Eisbad eine Reaktionstemperatur unter 25° eingehalten. Anschließend wurde noch 5 Min. weitergerührt. Dann gab man ca. 5 mg Harnstoff zu, um den Überschuß an Nitrit zu entfernen. Man rührte noch 10 Min. und goß diese Diazoniumsalzlösung unter mechan. Rühren in die oben be-

schriebene, frisch bereitete Kupfer(I)-bromid-Lösung ein. Danach erwärmte man 10 Min. im siedenden Wasserbad, wobei sich unter Stickstoffentwicklung das Reaktionsprodukt abschied. Es wurden 0,1 l Wasser zugegeben, dann das hellbraune Produkt abgenutscht, neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Das trockene Rohprodukt wurde in 0,1 l Chloroform gelöst und über eine Säule von 5 cm Durchmesser und 5 cm Länge mit Aluminiumoxid gegeben. Man eluierte mit 3 mal 0,1 l Chloroform, bis braunes Eluat abzutropfen begann. Das hellgelbe Eluat dampfte man im Rotationsverdampfer ein. Man erhielt 0,8 g (54 % d.Th.) orangenes Produkt, welches bei 205-214° schmolz. Nach zweimaligem Umlösen aus 0,1 l Eisessig mit Aktivkohle stieg der Schmelzpunkt auf 224-227°. Eine Mischung mit dem nach a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression.

5-Cyano-2-(4'-cyano-benzoyl)-thionaphthen (XXb)

5 g (12,6 mMol) rohes, bei 220-225° schmelzendes XXa wurden mit 10 g (112 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, in ein dickwandiges Reagenzglas von 2,5 cm Durchmesser und 18,5 cm Länge gegeben, und die Mischung mit 25 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie Siedesteinchen versetzt. Das Reagenzglas wurde mit einem Gummistopfen verschlossen, durch dessen Durchbohrung die eine Zuführung eines Dreiweghahns führte, während auf der zweiten ein stickstoffgefüllter Luftballon steckte und die dritte über eine Sicherheitsflasche an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen war. Nach mehrfachem Evakuieren und anschließendem Begasen mit Stickstoff wurde der Reagenzglasinhalt nun dem mäßigen Druck des Stickstoffballons ausgesetzt und der Ansatz in ein zuvor auf 300° vorerhitztes Luftbad gebracht. Man

beließ den Ansatz 1 Stde. bei 250-270° Luftbadtemperatur und extrahierte nach dem Erkalten den fest gewordenen, fein pulverisierten Ansatz 4 mal mit 0,1 l heißem Chloroform. Die vereinigten Auszüge goß man auf eine Säule von 5 cm Durchmesser und 10 cm Länge mit Aluminiumoxid und eluierte anschließend 10 mal mit 0,1 l Toluol-Chloroform, 1+1. Nach dem Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurden 3,0 g (80 % d. Th.) graubraunes Produkt erhalten. Nach zweimaligem Umlösen aus Eisessig im Verhältnis 1:100 erhielt man nach dem Stehen über Nacht im Kühlschrank 1,75 g (46,5 % d. Th.) feine, gelbgrüne Kristallnadeln, welche ab 206° sinterten und bei 210-212° schmolzen. Abermaliges Umlösen aus 0,1 l Eisessig ergab 1,35 g (35,9 % d. Th.) XXb in hellgelbgrünen, feinen Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 214-215,5°. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Aceton, 95+5, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeininlösung im langwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,7.

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzoyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXd)

1,5 g (5,2 mMol) XXb wurden in einem 1 l NS-Rundkolben in 0,2 l getrocknetem Chloroform gelöst und dieser hellgelbgrünen Lösung 10 ml (180 mMol) absol. Alkohol zugegeben. Anschließend leitete man in diese Lösung durch die Glasfritte einer NS-Gaswaschflasche, welche dem NS-Rundkolben aufgesetzt worden war, unter Feuchtigkeitsausschluß 3 Stdn. lang in anfangs kräftigem, gegen Ende mäßigem Strome getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Die mit Chlorwasserstoffgas gesättigte Lösung wurde in eine 0,7 l Sektf flasche gefüllt, das Einleitungsgefäß mit 50 ml getrocknetem Chlo-

roform nachgespült, die Sektflasche mit einem Polyäthylen-Sekt-korken verschlossen, zugebunden und liegend bei Raumtemperatur mechan. geschüttelt. Nach 2 Tagen begann ein farbloser Niederschlag auszufallen. Nach 9 Tagen war im IR-Spektrum einer Niederschlagsprobe keine Nitrilbande bei 2275 cm^{-1} mehr zu sehen. Der Ansatz wurde am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingengt und der erhaltene, farblose Rückstand von 5-Äthoxycarbimino-2-(4'-äthoxycarbimino-benzoyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXc), der ab 220° schwach sinterte und bei $260-270^{\circ}$ unter Zersetzung schmolz, sofort weiterverarbeitet.

Der Rückstand wurde in 0,2 l ammoniakgesättigtem absol. Alkohol suspendiert und die Suspension in einer 0,7 l Sektflasche liegend bei Raumtemperatur 7 Tage lang mechan. geschüttelt. Es wurde abgenutscht und das hellgrüne Produkt, welches an der Luft rasch dunkelgrün wurde, sofort mit 60 ml 2n Salzsäure zu einer hellgrünen Suspension angeteigt. Man nutschte ab und löste den grünen Rückstand in 1 l kaltem Wasser, filtrierte von wenig Ungelöstem ab und versetzte das Filtrat mit 50 ml konz. Salzsäure. Dabei fiel hellgrünes Produkt voluminös aus. Dieses nutschte man auf einem Hartfilter ab und trocknete den Rückstand auf einem Uhrglas 24 Stdn. lang in einem Vakuumexsikkator über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid-Plätzchen bei Raumtemperatur. Sodann wurde das in einer Porzellanschale fein gepulverte Produkt zur Entfernung letzter Reste Chlorwasserstoff und Wasser 24 Stdn. i. V. in einer Trockenpistole bei $90-100^{\circ}$ über Phosphor (V)-oxid und festem Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhielt 1,15 g (67,5 % d. Th.) grünes Produkt, welches ab 217° sinterte und unter Zersetzung um 238° schmolz.

- | | | |
|---|---|-------------|
| 1. 58,8 mg Substanz: | 2,81 ml n/10 HClO_4 , F = 1,0205 , | |
| | Indikator: Naphtholbenzein | |
| 2. 40,05 mg Substanz | 1,8 ml n/10 AgNO_3 , F = 1,130 | |
| $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ (395,32) | Ber.: N = 14,2 % | Cl = 17,9 % |
| | Gef.: N = 13,7 % | Cl = 18,0 % |

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen-dihydrochlorid

5-Brom-2-(4'-brom-benzyl)-thionaphthen (XXe)

In einem 0,1 l Erlenmeyerkolben wurden unter Kühlen in einem Eisbad in 50 ml getrocknetem Aether portionsweise 6,25 g (46,5 mMol) trockenes Aluminiumchlorid gelöst. Diese Lösung wurde anschließend unter Feuchtigkeitsausschluß innerhalb 10 Min. zu einer Suspension von 1,0 g (23,5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml trockenem Aether in einem 0,25 l Dreihalskolben unter mechan. Rühren getropft. Darauf trug man 4,7 g (11,9 mMol) XXa vom Schmelzpunkt $223-226,5^{\circ}$ in Portionen von ca. 0,2 g innerhalb 15 Min. in die oben bereitete Suspension unter mechan. Rühren ein und kochte den Ansatz sodann 1 Stde. unter Rückfluß auf dem Wasserbad unter weiterem Rühren. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz tropfenweise mit 0,1 l Wasser unter starkem Schäumen zer setzt, mit 2n Schwefelsäure angesäuert und im Scheidetrichter 4 mal mit je 0,15 l Aether ausgeschüttelt. Die vereinigten Aetherauszüge wurden mit getrocknetem Natriumsulfat entwässert und sodann am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Man erhielt 3,6 g (79,3 % d. Th.) hellgelbes, von $123-128^{\circ}$ schmelzendes Produkt, welches aus 0,5 l Alkohol mit wenig Aktivkohle umgelöst wurde. Die erhaltenen 2,75 g (60,5 % d. Th.) feinen, farblosen Kristallnadeln schmolzen bei $133-134,5^{\circ}$.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Cyclohexan-Benzol, 5+1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung unter dem UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_F 0,85$.

50,4 mg Substanz: 2,7 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{S}$ (382,14) Ber.: Br = 41,8 %

Gef.: Br = 41,7 %

5-Cyano-2-(4'-cyano-benzyl)-thionaphthen (XX f)

1,95 g (5,1 mMol) XXe wurden mit 4 g (45 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, in ein Reagenzglas von 2,5 cm Durchmesser und 18 cm Länge gegeben und die Mischung mit 10 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie zwei Siedesteinschen versetzt. Der Ansatz wurde unter Stickstoffbegasung, wie bei der Darstellung von XXb beschrieben, in ein auf ca. 300^o vorerhitztes Luftbad gebracht und 1 Stde. bei 260-270^o Luftbadtemperatur gehalten. Der nach dem Erkalten zu einer orangeroten Masse erstarrte Ansatz wurde nach dem Zertrümmern des Reagenzglases fein verrieben und 5 mal mit 0,1 l heißem Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformauszüge schüttelte man 3 mal mit je 0,2 l 2n Salzsäure, um das Chinolin zu entfernen, und dann 3 mal mit je 0,2 l Wasser, um die Salzsäurereste zu entfernen. Nach dem Entwässern der Chloroformlösung mit trockenem Natriumsulfat wurde diese auf eine Säule von 5 cm Durchmesser und 8 cm Länge mit Aluminiumoxid gegossen. Man eluierte anschließend 4 mal mit je 0,1 l Chloroform, destillierte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und trocknete den gelbgrauen Rückstand bei 100^o. Man erhielt 1,25 g (89,2 % d.Th.) Produkt, welches nach dem Umlösen aus 0,1 l Alkohol unter Zusatz von wenig Aktivkohle 900 mg (64,2 % d.Th.) feine, farblose Kristallnadeln ergab, die bei 146-148^o schmolzen.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Cyclohexan - Aceton, 55+5, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im kurzwelligen UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,4.

5-Amidino-2-(4'-amidino-benzyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXh)

2,0 g (7,3 mMol) XXf wurden in einer 0,2 l Gaswaschflasche in 0,15 l getrocknetem Chloroform gelöst und dieser klaren, farblosen Lösung 10 ml (180 mMol) absol. Alkohol zugegeben, Darauf leitete man in diese Lösung durch eine Glasfritte unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. lang in mäßigem Strome getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Die mit Chlorwasserstoffgas gesättigte Lösung wurde in eine 0,35 l -Sektflasche gefüllt, das Einleitungsgefäß mit 25 ml getrocknetem Chloroform nachgespült, die Sektflasche mit einem Kunststoff-Patentverschluß versehen und stehend bei Raumtemperatur 8 Tage lang mechan. geschüttelt. Die nunmehr kräftig gelbe, klare Lösung wurde am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft und das hellgelbe Produkt von 5-Aethoxycarbimino-2-(4'-äthoxycarbimino-benzyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXg), welches bei 72° unter Zersetzung schmolz, sofort weiterverarbeitet, nachdem das IR-Spektrum einer Probe keine Nitrilbande bei 2250 cm⁻¹ mehr zeigte.

Das Produkt wurde in 0,2 l ammoniakgesättigtem, absol. Alkohol klar gelöst und diese Lösung in einer verschlossenen 0,35 l-Sektflasche stehend bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach zwei Tagen war bereits eine Fällung zu beobachten und nach 8 Tagen wurde diese auf einem gehärteten Filter abgenutscht und mit Petroläther nachgewaschen. Das erhaltene, stark hygroskopische, fein kristalline, farblose Produkt wurde sofort in 0,22 l trockenem Äther in einer 0,25 l -Gaswaschflasche suspendiert und durch eine Glasfritte getrocknetes Chlorwasserstoffgas unter Feuchtigkeitsausschluß eingeleitet. Der sich nach 15 Min. erwärmende Ansatz kühlte sich nach 30 Min. wieder ab. Nach 3 Stdn. nutschte man ab, wusch mit getrocknetem Äther nach und trocknete das Produkt 24 Stdn. bei 20° i. V. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid und anschließend

24 Stdn. bei 90-100° i. V. in der Trockenpistole über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid. Man erhielt 1,95 g (71,5 % d. Th.) hygroskopisches, hellgelbes, kristallines Pulver, welches unter Zersetzung bei 317-319° schmolz.

1. 30,2 mg Substanz: 0,70 · 2,5 ml n/10 HClO₄, F = 0,885

2. 40,02 mg Substanz: 1,85 ml n/10 AgNO₃, F = 1,130

C₁₇H₁₈Cl₂N₄S (381,34) Ber.: MG = 381,3 Cl = 18,60 %
Gef.: MG = 390,0 Cl = 18,5 %

5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid-dihydrochlorid

5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-cyano-anilid (XXIII)

5,14 g (20 mMol) 5-Brom-thionaphthen-carbonsäure-(2) (XIVe) wurden mit 50 ml frisch destilliertem Thionylchlorid unter Zusatz von 5 Tropfen Dimethylformamid 1 Stde. lang unter Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß gekocht. Das überschüssige Thionylchlorid wurde anschließend i. V. und im Wasserbad abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Benzol aufgenommen und dieses ebenfalls überdestilliert, um letzte Reste Thionylchlorid zu entfernen. Man löste den Rückstand in 0,1 l heißem Benzol, kochte mit wenig Aktivkohle auf, filtrierte und ließ in diese Lösung unter Rühren eine Lösung von 2,64 g (20 mMol) 4-Cyano-anilin XXIII in 0,1 l Benzol einfließen.

Der Ansatz wurde 2 Min. im Sieden gehalten, blieb anschließend bei Raumtemperatur über Nacht stehen und wurde abgenutscht. Den Niederschlag wusch man mit Benzol gründlich nach und trocknete bei 100°. Man erhielt 5,7 g (77 % d. Th.) hellgrünes Produkt, welches ab 170° sinterte und bei 242-257° schmolz. Nach dem Umlösen aus 0,25 l Chlorbenzol mit Aktivkohle fielen 3,2 g (43 % d. Th.) hellgelbe Kristalle an, welche ab 230° sinterten und bei 241-243° schmolzen. Eine Probe von 1 g wurde 3 mal aus je 50 ml Chlorbenzol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt der feinen, farblosen Kristallnadeln auf 254,5 - 257° stieg.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton, 95+5, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im langwelligen UV-Licht ein schwach gelber Fleck mit R_F 0,65.

47,5 mg Substanz: 1,35 ml n/10 AgNO_3 , $F = 0,973$

$\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ (357,24) Ber.: Br = 22,4 %

Gef.: Br = 22,2 %

5-Cyano-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-cyano-anilid (XXIVa)

5,0 g (14 mMol) hellgrünes Produkt von XXIII wurden mit 5,0 g (56 mMol) Kupfer(I)-cyanid in einer Reibschale fein verrieben, in ein Reagenzglas von 18 cm Länge und 2,5 cm Durchmesser gefüllt und die Mischung mit 22 ml über Kaliumhydroxid aufbewahrtm Chinolin sowie 2 Siedesteinchen versetzt. Der Ansatz wurde in ein auf 300° vorerhitztes Luftbad gebracht und eine Stunde lang bei 240-250° Innentemperatur gehalten. Die heiße, dunkelbraune Lösung goß man sodann in 0,5 l auf 50° vorerwärmte, mechan. gerührte 2n

Salzsäure in einem 1 l Erlenmeyerkolben und rührte den Ansatz 1 Stde. auf einem heizbaren Magnetrührer. Nach dem Erkalten wurde der flockige, braunschwarze Niederschlag abgenutscht, neutral gewaschen und bei 100° getrocknet. Das erhaltene Produkt wurde in 150 ml Dimethylformamid gelöst, auf eine Säule von 5 cm Durchmesser und 6 cm Länge mit Aluminiumoxid gegossen und mit weiterem Dimethylformamid eluiert. Man fing insgesamt 0,3 l Eluat auf, versetzte dieses mit 0,6 l 2n Salzsäure, nutschte vom Ausgefällenen ab, wusch den Niederschlag mit Wasser neutral und trocknete bei 100°. Man erhielt 3,8 g (90 % d. Th.) hellgraues Produkt, welches ab 225° sinterte und bei 272-278° schmolz. Es wurde aus 0,4 l Alkohol mit 0,1 g Aktivkohle zweimal umgelöst, wobei 1,2 g (28,4 % d. Th.) XXIV in farblosen, feinen Kristallnadeln anfielen, welche ab 256° schwach sinterten und bei 278,5 - 281° schmolzen. Eine Probe wurde abermals aus Alkohol umgelöst, wobei sich jedoch das Schmelzverhalten des Produktes nicht veränderte.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform - Aceton, 95+5, zeigte sich im langwelligen UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,6 .

5-Amidino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-amidino-anilid-dihydrochlorid (XXIVc)

0,9 g (2,97 mMol) XXIVa wurden in einer 0,2 l Gaswaschflasche in 80 ml getrocknetem Chloroform suspendiert und dieser Lösung 5,5 ml (99 mMol) absol. Alkohol zugegeben. Sodann leitete man in diese Suspension 2 Stdn. lang durch eine Glasfritte unter Feuchtheitsausschluß getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Der Ansatz wurde in eine 0,2 l-Sektf Flasche gefüllt, das Einleitungsgefäß "

20 ml getrocknetem Chloroform nachgespült, die Flasche mit einem Polyäthylen-Patentverschluß verschlossen und stehend bei Raumtemperatur mechan. geschüttelt. Nach 11 Tagen war im IR-Spektrum einer Niederschlagsprobe keine Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} mehr zu sehen und die weiße, voluminöse Fällung von 5-Äthoxycarbamino-thionaphthen-carbonsäure-(2)-4'-äthoxycarbamino-anilid-dihydrochlorid (XXIVb) wurde über ein Hartfilter abgenutscht, wobei sich das Produkt nach hellbraun zu verfärben begann, weshalb es sofort noch feucht und ungewaschen in 0,15 l ammoniakgesättigtem Alkohol suspendiert wurde.

In einer 0,2 l -Sektflasche wurde die Suspension 8 Tage lang stehend bei Raumtemperatur mechanisch geschüttelt. Anschließend wurde über ein Hartfilter abgenutscht und das farblose Produkt mit 50 ml 2n Salzsäure angeteigt, abermals über ein Hartfilter abgenutscht, mit 20 ml 2n Salzsäure nachgewaschen und 15 Stdn. das Diamidin-dihydrochlorid i. V. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid bei 20° und 48 Stdn. bei 100° getrocknet. Man erhielt 950 mg (85 % d. Th.) farbloses Produkt, welches sich bei 330° leicht bräunte, ab 346° schwach sinterte und bei 353° unter Zersetzung schmolz.

Zur potentiometrischen Chloridbestimmung wurden 29,8 mg Substanz in 0,15 ml 50-prozentigem Eisessig gelöst. Die Titrationskurve zeigte im ersten Drittel einen linearen Anstieg, um erst dann den für eine Titration von Chlorid mit Silbernitrat typischen Verlauf zu nehmen. Hieraus wurde geschlossen, daß ein Drittel der bis zum Umschlagspunkt zugegebenen Menge n/10-Silbernitratlösung von der Säureamid-Gruppe gebunden wurde und zwei Drittel von Chlorid, womit pro Mol Diamidin-dihydrochlorid somit insgesamt 3 Mol AgNO_3 verbraucht wurden.

29,8 mg Substanz: 2,2 ml n/10 AgNO_3 , F = 0,991

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{OS}$ (410,34) Ber.: MG = 410,3 Cl = 17,3 %

Gef.: MG = 410,1 Cl = 17,3 %

Verbesserung der Herstellung von 5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-
thionaphthen

2-(4'-Nitro-benzylmercapto)-5-nitro-benzaldehyd (XXVI) ⁴²⁾

56 g (0,302 Mol) 2-Chlor-5-nitro-benzaldehyd (XII) wurden in einem 2 l -Weithalserlenmeyerkolben in 0,8 l Alkohol unter mechan. Rühren und Erwärmen auf dem Wasserbad klar gelöst. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur gab man die Lösung von 32 g (0,38 Mol) Natriumbicarbonat in 0,2 l Wasser und anschließend in 2-3 g-Portionen 61,2 g (0,37 Mol) frisch bereitetes 4-Nitro-benzylmercaptan (XXVc) ⁹²⁾ hinzu. Darauf wurde der Ansatz 1 Stde. lang auf einem zuvor auf 60° erwärmten und konstant bei dieser Temperatur gehaltenen Wasserbad mechanisch gerührt. Der Niederschlag wurde nach dem Erkalten abgenutscht, einmal mit 50 ml Methanol gewaschen, sodann zweimal auf der Nutsche mit je 0,1 l Wasser verrührt, abermals mit 50 ml Methanol gewaschen und im Trockenschrank bei 90° getrocknet. Man erhielt 95 g (99 % d. Th.) hellbraunes Produkt, welches ab 125° schwach sinterte und bei 140-155° schmolz (Literaturangabe: Schmp. 140-155° ⁴²⁾).

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich ein Fleck mit R_F 0,65, welcher sich mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazinlösung gelb anfärben ließ, sowie ein kleiner Fleck mit R_F 0,85, welcher im langwelligen UV-Licht schwach gelb fluoreszierte und vom schon ringgeschlossenen Produkt herrührte.

5-Nitro-2-(4'-nitro-phenyl)-thionaphthen (XXVIa)

a) Mit 4-Nitro-benzylmercaptan (XXVc): 31,8 g (0,1 Mol) hellbraunes Produkt von XXVI wurden in einem 2 l - Dreihalskolben in 0,735 l Methanol unter mechan. Rühren auf dem siedenden Wasserbad suspendiert. Innerhalb 2 Stdn. tropfte man eine Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 0,115 l Methanol hinzu, erhitze noch 30 Min. und rührte nach dem Entfernen des Wasserbades weiter, bis der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt war. Man ließ über Nacht stehen, nutschte sodann ab und wusch den Niederschlag solange mit Wasser, bis das abfließende Waschwasser keine alkalische Reaktion mehr zeigte, und trocknete bei 100°. Man erhielt 26,1 g (87 % d. Th.) gelbes, feinkristallines von 243 bis 248° schmelzendes Produkt.

Eine Probe von 1 g wurde aus 0,1 l Eisessig mit wenig Aktivkohle umgelöst, wobei ein Produkt erhalten wurde, welches mit authentischem XXVIIa ⁴²⁾ unverändert bei 245-246° schmolz.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich ein im langwelligen UV-Licht schwach gelb fluoreszierender und nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung dunkler Fleck mit R_F 0,85.

b) Mit 4-Nitro-benzylchlorid (XXVa): In einem 0,5 l - Dreihalskolben mit Dimroth-Kühler wurden unter mechan. Rühren 18,5 g (0,1 Mol) XII in der Siedehitze in 70 ml Alkohol gelöst. Innerhalb 2 Stdn. tropfte man sodann die Lösung der Schmelze aus 18 g (0,075 Mol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ und 1,6 g (0,05 Mol) Schwefel in 30 ml 5n NaOH hinzu. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur gab man unter weiterem Rühren innerhalb 50 Min. die Lösung von 17,1 g (0,1 Mol) 4-Nitro-benzylchlorid (XXVa) in 0,1 l Alkohol zum tiefroten, klaren Ansatz tropfenweise hinzu. Man ließ den Ansatz

über Nacht im Kühlschrank stehen, nutschte ab, wusch den Niederschlag dreimal mit je 0,1 l Methanol und anschließend mit Wasser neutral und trocknete ihn bei 100° im Trockenschrank. Man erhielt 5,5 g (18,3 % d. Th.) rotbraunes, von 200-240° schmelzendes Produkt. Nach zweimaligem Umlösen aus je 0,5 l Eisessig mit Aktivkohle wurden 1,5 g (5 % d. Th.) eines hellgelben, feinkristallinen Pulvers erhalten, welches in Mischung mit authentischem XXVIIa⁴²⁾ unverändert bei 244-246° schmolz

Zusammenstellung der Ringschlußversuche (Tabelle III)

3-6 g (9,5-19 mMol) XXVI wurden jeweils in der ausreichenden Menge Lösungsmittel gelöst, mit der aus der Tabelle ersichtlichen Katalysatormenge versetzt und entweder zum Sieden erhitzt oder bei Raumtemperatur mechanisch geschüttelt. Einige Ansätze wurden unter Stickstoffbegasung durchgeführt. Die geeignete Reaktionszeit wurde jeweils durch die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Ansätze mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, ermittelt. Ausbeuten und Schmelzpunkte wurden nach einmaligem Umlösen aus Eisessig, 1:100, mit etwas Aktivkohle bestimmt.

In der Tabelle wurden die Ansätze auf 1 Mol XXVI umgerechnet.

Tabelle III

Versuch Reagenzien	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
XXVI		1	1															
bas. Katalysator :																		
NH ₄ -acetat													0,1	0,2	0,04			
Na · acetat									2,2	2,2								
Piperidin								0,1			0,1	0,04						
NaOCH ₃	1	1	2	2	2	1	2									2	2	2
KOC (CH ₃) ₃																		
Lösungsmittel (in l):																		
Eisessig												0,2	0,2	0,8				
Benzol													0,3	q.s.	q.s.			
Pyridin								0,18			0,18				1,4			
(CH ₃ CO) ₂ O									14,5	14,5								
Methanol	7	7	7	7	7	7	7											
(CH ₃) ₂ SO																	q.s.	q.s.
Temperatur :							20°											20°
Reaktionszeit (Stdh.)	2	2	2	2	1 1/2	1 1/2	73	1 1/2	4	4	1 1/2	3	2	2	3 1/2	2 1/2	2	20
Begasung :				N ₂					N ₂		N ₂							
Sonstiges :	NaOCH ₃ zutropft						schüt- teln											
Ausbeute (in %) :	80 - 90	65-70	65-70	67	64-67	65	53	44-53	48	36-48	33	16	9	9	0	0	0	0

5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen (XXVIIb)

10 g (33,3 mMol) Produkt von XXVIIa wurden in einem 2 l-Dreihalskolben mit Dimroth-Kühler unter mechan. Rühren auf dem Wasserbad in 1 l siedendem Alkohol suspendiert. Anschließend gab man 1 ml konz. Salzsäure sowie 20 g Eisenpulver, Ferrum pulv. DAB 6 oder Ferrum reductum DAB 6, hinzu und kochte ca. 8 Stdn. lang unter kräftigem, mechan. Rühren, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle kein XXVIIa mehr anzeigte. Es wurde noch heiß vom Eisenschlamm abgesaugt, dieser mit 0,1 l heißem Alkohol einmal nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Man erhielt 8 g (100 % d.Th.) hellgelbrotes, von 188 bis 194^o schmelzendes Produkt. Eine Probe von 5 g wurde aus 0,5 l Alkohol mit 0,1 g Aktivkohle umgelöst, wobei der Schmelzpunkt des erhaltenen, farblosen Kristallisates, welches sich an der Luft bald braun färbte, auf 210,5 - 213^o stieg.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform - Aceton, 45+5, zeigte das Kristallisat einen im UV-Licht blau fluoreszierenden und mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung gelb anfärbbaren Fleck mit R_F 0,55, während das Rohprodukt noch zwei weitere, schwache Flecken mit R_F 0,7 und R_F 0,8 zeigte, welche ebenfalls im UV-Licht blau fluoreszierten und sich mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung gelb anfärben ließen, und welche vermutlich den beiden halbseitigen Reduktionsprodukten zukommen.

Diacetat (XXVIIIe): 450 mg (1,88 mMol) XXVIIb wurden in 10 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten goß man die farblose, klare Lösung in 0,1 l kaltes Wasser. Die entstandenen Gallerte konnten durch Zusatz von 10 ml konz. Salzsäure in eine farblose, kristalline Fällung überge-

führt werden. Nach dem Abnutschen, Waschen mit Wasser und Trocknen bei 100° im Trockenschrank erhielt man 300 mg (50 % d. Th.) Produkt von 5-Acetamino-2-(4'-acetamino-phenyl)-thionaphthen (XXVIIe), welches nach dem Umlösen aus 0,2 l 50-prozentigem Eisessig mit wenig Aktivkohle ab 285° schwach sinterte und bei 295-298° schmolz. Nach dem Umlösen aus 30 ml n-Butanol stieg der Schmelzpunkt auf 297-298°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform - Aceton, 8+2, zeigte sich im UV-Licht ein blauviolett fluoreszierender Fleck mit R_F 0,28.

Dihydrochlorid (XXVIIId): 4,8 g (20 mMol) XXVIIb wurden in einem 1 l -Dreihalskolben in 0,5 l Alkohol unter Erwärmen am Rückfluß klar gelöst. Nach dem Erkalten wurde während einer Stunde in mäßigem Strome getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Die Reaktion war beendet, wenn sich der zu Beginn des Einleitens stark erwärmende Ansatz wieder abgekühlt hatte. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit wenig Alkohol zweimal gewaschen und bei 100° im Trockenschrank für kurze Zeit getrocknet. Es wurden 5,6 g (89,3 % d. Th.) eines hellgrauen, feinkristallinen Produktes erhalten, welches sich ab 250° zersetzte und im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton, 45+5, im UV-Licht einen kräftig blau fluoreszierenden und mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung im Sichtbaren gelb anfärbbaren Fleck mit R_F 0,55 zeigte.

36,8 mg Substanz: 2,2 ml n/10 $AgNO_3$, $F = 1,0695$

$C_{14}H_{14}Cl_2N_2S$ (313,26) Ber.: Cl = 22,6 %
Gef.: Cl = 22,7 %

Die Gehaltsbestimmung durch wasserfreie Titration scheiterte an der Schwerlöslichkeit in 1,6-prozentigem Quecksilber-II-acetat-Eisessig.

5-Brom-2-(4'-brom-phenyl)-thionaphthen (XXVIIc)

Zur Herstellung der Kupfer(I)-bromid-Lösung wurden 25 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,1 Mol) in einem 0,6 l -Becherglas in 80 ml destilliertem Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 20 g (0,15 Mol) $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Zu dieser Lösung gab man langsam unter Rühren eine Lösung von 12,6 g (0,05 Mol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 20 ml dest. Wasser hinzu. Man ließ abkühlen, wusch den Niederschlag durch Dekantieren mit dest. Wasser, löste ihn in 0,1 l 48-prozentiger Bromwasserstoffsäure und verarbeitete die Katalysatorlösung sofort.

9,0 g (0,0375 Mol) XXVIIb wurden in einem 0,2 l-Weithals-Erlenmeyerkolben auf einer Heizplatte unter mechan. Rühren in der Siedehitze in 40 ml konz. Bromwasserstoffsäure suspendiert. Nach der Zugabe von 40 ml dest. Wasser ließ man in einem Eis-Kochsalz-Bad auf 0° abkühlen und tetrazotierte anschließend unter mechan. Rühren durch tropfenweise Zugabe von 5,2 g (0,0755 Mol) NaNO_2 in 30 ml dest. Wasser während 45 Min., wobei die Reaktionstemperatur $+3^\circ$ nicht überstieg. Dann gab man ca. 50 mg Harnstoff zu, um den Überschuß an Nitrit zu entfernen, rührte noch 10 Min. und goß die klare, rote Tetrazoniumsalzlösung unter mechan. Rühren in die oben beschriebene, frisch bereitete und auf 0° abgekühlte Kupfer(I)-bromid-Lösung ein. Danach erwärmte man 10 Min. im siedenden Wasserbad, wobei sich unter Stickstoffentwicklung das Reaktionsprodukt abschied. Man gab 0,1 l Wasser hinzu, nutschte ab, wusch mit Wasser neutral und trocknete bei 100° im Trockenschrank. Man erhielt 13,5 g (97,8 % d. Th.) gelbbraunes Produkt, welches bei $160-168^\circ$ schmolz.

Zur Reinigung wurden 20 g so gewonnenes Produkt in 0,3 l Chlorbenzol heiß gelöst und diese Lösung nach Zusatz von 3 g Aktivkohle 15 Min. im Sieden gehalten. Man filtrierte noch heiß über eine vorgewärmte Nutsche mit einem Hartfilter und dampfte das rote, klare Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene ein. Den Rückstand

digerierte man mit 50 ml Methanol und nutschte die Suspension ab. Man erhielt nach dem Trocknen 16 g (78,2 % d. Th.) hellgelbrotes Produkt, welches bei 169-174^o schmolz.

Eine Probe von 1 g wurde aus 40 ml Eisessig zweimal umgelöst. Die erhaltenen, farblosen Kristalle schmolzen bei 179-181^o (Literaturangabe: Schmp. 182-183^o 13).

S-(4-Nitro-benzyl)-thiuronium-chlorid (XXVb)

In einem 0,25 l -Rundkolben wurden 20 g (116,5 mMol) XXVa in 60 ml Alkohol heiß gelöst und mit der heißen Lösung von 8,2 g (117 mMol) Thioharnstoff in 60 ml Alkohol versetzt. Man kochte den Ansatz 6 Stdn. lang am Rückfluß und versetzte die klare, heiße Lösung mit einer Mischung aus 0,1 l Äthylacetat und 40 ml Petroläther, wobei XXVb kristallin ausfiel. Zur vollständigen Abscheidung der Kristalle stellte man den Ansatz über Nacht in den Kühlschrank. Nach dem Abnutschen, Waschen mit dreimal je 50 ml Alkohol und Trocknen erhielt man 22 g (78 % d. Th.) XXVb in farblosen Kristallen, welche ab 218^o sinterten und ab 226^o unter Zersetzung schmolzen.

2-Chlor-4',5-dinitro-stilben (XXVIII)

In einem 0,25 l -Dreihalskolben wurden unter Stickstoff 5,6 g (30 mMol) XII und 7,4 g (30 mMol) XXVb in 50 ml Methanol gelöst. In diese Lösung tropfte man innerhalb 1 Stde. unter Kochen am Rückfluß und unter mechan. Rühren sowie Stickstoff die Lösung von

1,7 g (30 mMol) Kaliumhydroxid in 50 ml Methanol ein. Man hielt den Ansatz noch 1/2 Stde. im Sieden und nutschte nach dem Erkalten das ausgefallene, gelbbraune Produkt ab, wusch es neutral und trocknete es bei 100°. Man erhielt 6,5 g (71,5 % d.Th.) Rohprodukt, welches bei 187-240° schmolz. Nach dem Umlösen aus 0,2 l Essigsäureanhydrid und dann 0,15 l Eisessig stieg der Schmelzpunkt der gelben, feinen Kristallnadeln von XXVIII unter Sintern ab 236° auf 237-239°.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich im langwelligen UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_F 0,9.

Eine Mischung von XXVIII mit XXVIIa vom Schmp. 244-246° schmolz unter Depression bei 205-230°.

Aus dem Lassaigne-Aufschluß ergab sich die Anwesenheit der Elemente Chlor und Stickstoff und die Abwesenheit von Schwefel. Eine Lösung obigen Produktes in Eisessig entfärbte eine Lösung von Brom in Eisessig rasch, wobei farblose Kristallnadeln ausfielen.

Das IR-Spektrum zeigte keine für aromatische Aldehyde charakteristische Bande bei 1695-1710 cm⁻¹ 92).

71,3 mg Substanz: 2,35 ml n/10 AgNO₃, F = 0,973

$C_{14}H_9ClN_2O_4$ (304,7)	Ber.: Cl = 11,6 %
	Gef.: Cl = 11,4 %

4.4'-Dinitro-stilben

In einem 0,1 l -Dreihalskolben wurden unter Stickstoff 2,5 g (10 mMol) XXVb und 1,5 g (10 mMol) 4-Nitro-benzaldehyd in 25 ml Methanol gelöst. In diese hellgelbe, klare Lösung tropfte man innerhalb 20 Min. in der Siedehitze unter mechan. Rühren, Stickstoff-

begasung und am Rückfluß die Lösung von 560 mg (10 mMol) Kaliumhydroxid in 25 ml Methanol ein. Man hielt den Ansatz noch 1/2 Stde. im Sieden und nutschte nach dem Erkalten den gelben Niederschlag ab, wusch ihn neutral und trocknete ihn bei 100°. Man erhielt 1,5 g (55,5 % d. Th.) Produkt, welches nach dem Umlösen aus 0,15 l Eisessig in feinen, gelben Nadeln kristallisierte, ab 260° schwach sinterte und bei 294-301° schmolz. Zur Abtrennung⁹³⁾ des niedrigschmelzenden cis-Isomeren wurde das Isomerengemisch in 0,1 l siedendem Aceton suspendiert. Man nutschte noch heiß ab, wusch dreimal mit 50 ml siedendem Aceton nach und trocknete bei 100°. Der hellgelbe, kristalline Rückstand, das trans-4.4'-Dinitro-stilben, sinterte schwach ab 293° und schmolz bei 299-301°. Ein Gemisch mit authentischem, hochschmelzendem 4.4'-Dinitro-stilben, welches ab 293° schwach sinterte und bei 297-301° schmolz, zeigte keine Depression.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Eisessig, 10+1, zeigte sich im langwelligen UV-Licht ein gelb fluoreszierender Fleck mit R_F 0,85.

Symmetrische Variationen durch Umsetzung von 5-Amino-2-(4'-amino-phenyl)-thionaphthen und von 5-Cyano-2-(4'-cyano-phenyl)-thionaphthen

2-(4'-Guanidino-phenyl)-5-guanidino-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVIIIf)

In einem Reagenzglas wurden 3,13 g (10 mMol) XXVIIId mit 2,0 g (47,5 mMol) Cyanamid grob gemischt und sodann mit 2 ml Wasser versetzt. Der Ansatz wurde für 10 Min. in einem siedenden Wasserbad erhitzt. Die entstandene, olivgrüne, klare Schmelze wurde noch heiß in 0,4 l Wasser gegossen und die filtrierte, klare Lösung mit 0,2 l 30-prozentiger Natronlauge versetzt. Das ausgefallene, voluminöse, weiße Produkt wurde bei mäßigem Wasserstrahlvakuum über ein Hartfilter abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und darauf noch feucht in 0,4 l Wasser suspendiert. Die Suspension wurde mit wenig 2n Salzsäure neutralisiert, zum Sieden erhitzt und weiterhin tropfenweise mit soviel konz. Salzsäure versetzt, bis eine klare Lösung entstanden war. Die filtrierte Lösung wurde mit 0,4 l konz. Salzsäure versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen, feinen, schwach gelblichen Kristallnadeln wurden abgesaugt, zweimal mit wenig 2n Salzsäure und zweimal mit je 10 ml Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 2,65 g (66,7 % d. Th.) Produkt, welches sich bei 320° nach grau verfärbte und ab 334° unter Braunfärbung und Zersetzung schmolz.

33,6 mg Substanz: 1,69 ml n/10 HClO₄ , F = 0,989

55,9 mg Substanz: 2,60 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,0695

C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ S (397,33)	Ber.: MG = 397,3	Cl = 17,9 %
	Gef.: MG = 402,2	Cl = 17,6 %

5-[(2''-Amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino]-2-[4'-(2''-amino-4''-methyl-pyrimidyl-(6''))-amino-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid

(XXVIIg)

a) Dihydrochlorid: 2,0 g (6,4 mMol) XXVIIId wurden zusammen mit 7,36 g (51,2 mMol) 2-Amino-4-chlor-6-methyl-pyrimidin ⁷²⁾ in 0,1 l Wasser, 10 ml Eisessig und 15 ml konz. Salzsäure klar gelöst. Man erhitzte den Ansatz 20 Stdn. lang am Rückfluß zum Sieden, ließ auf 50° abkühlen, nutschte den Niederschlag ab, wusch zweimal mit je 10 ml 2n Salzsäure nach, löste ihn in 0,2 l 70-prozentigem, wäßrigem Alkohol, kochte die Lösung mit Aktivkohle kurz auf, filtrierte und versetzte die klare Lösung mit 20 ml konz. Salzsäure. Das ausgefallene, farblose Produkt wurde nach dem Erkalten abgenutscht, trocken gesaugt und im Exsikkator i. V. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid 24 Stdn. lang getrocknet. Man erhielt 3 g (89,5 % d. Th.) farbloses, amorphes Produkt, welches ab 264° schwach sinterte und ab 285° unter Zersetzung schmolz.

18,8 mg Substanz: 0,348 · 2,5 ml n/10 HClO₄ ; F = 0,823

25,6 mg Substanz: 0,9 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,0795

C₂₄H₂₄Cl₂N₈S (527,49) Ber.: MG = 527,5 Cl = 13,5 %

Gef.: MG = 525,1 Cl = 13,5 %

b) Base: In einem zweiten, mit dem oben beschriebenen, identischen Ansatz wurde die alkoholische Lösung anstatt mit konz. Salzsäure mit 0,1 l konz. Ammoniaklösung versetzt. Nach dem Abnutschen und Trocknen wie oben erhielt man 2,6 g (90 % d. Th.) farbloses, amorphes Produkt vom Schmelzpunkt 306-308°.

Sowohl Dihydrochlorid als auch Base waren in Eisessig verhältnismäßig gut löslich.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol-

konz. Ammoniaklösung, 100+3, zeigte sich im langwelligen UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit $R_F 0,7$.

21,0 mg Substanz: 0,44 · 2,5 ml n/10 HClO_4 , $F = 0,835$

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{S}$ (454,56) Ber.: MG = 454,6

Gef.: MG = 457,2

5-[(2''-Amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino]-2-[4'-(2''-amino-3'',4''-dimethyl-pyrimidylum-(6''))-amino-phenyl]-thionaphthen-dichlorid (XXVIIh)

a) Dijodid: 1 g (3,2 mMol) XXVIIh und 1,83 g (6,4 mMol) 2-Amino-4-chlor-1,6-dimethyl-pyrimidinium-jodid ⁷²⁾ wurden in 0,1 l Wasser suspendiert und die Suspension 20 Stdn. lang am Rückfluß gekocht. Man nutschte noch heiß ab, wusch dreimal mit je 5 ml Wasser und dreimal mit je 10 ml Aceton und trocknete i. V. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid. Man erhielt 1,75 g (74 % d. Th.) hellerdbeerfarbenes Produkt, welches sich ab 272° zersetzte. Die potentiometrische Halogenbestimmung ergab zwei Umschläge.

1. 38,5 mg Substanz: a) 0,46 ml n/10 AgNO_3 , $F = 1,0795$, bis zum Umschlag bei -100 mV (J^-)

b) 0,45 ml n/10 AgNO_3 bis zum Umschlag bei -270 mV (Cl^-)

2. 13,2 mg Substanz: 0,183 · 2,5 ml n/10 HClO_4 , $F = 0,870$

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_8\text{J}_2\text{S}$ Ber.: MG = 738,4 ; J = 43,7 % ; Cl = 0,0 %
(738,44) Gef.: MG = 664,0 ; J = 16,4 % ; Cl = 4,5 %

Das erhaltene Produkt enthält also offensichtlich viel Jodid mit wenig Chlorid.

b) Dichlorid: 1 g des obigen Produktes wurde in 0,2 l 50-prozentigem, wäßrigem Eisessig klar gelöst, mit wenig Aktivkohle gekocht, filtriert und mit 0,1 l konz. Salzsäure versetzt. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht, in 0,1 l Aceton suspendiert, abermals abgenutscht und bei 100° getrocknet. Man erhielt 0,7 g farbloses, amorphes Produkt, welches ab 271° leicht sinterte und ab 278° unter Zersetzung schmolz.

14,5 mg Substanz: 0,24 · 2,5 ml n/10 HClO₄, F = 0,870

37,1 mg Substanz: 1,26 ml n/10 AgNO₃, F = 1,0795

C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₈ S (555,55)	Ber.:	MG = 555,6	Cl = 12,8 %
	Gef.:	MG = 555,0	Cl = 13,0 %

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol - konz. Ammoniaklösung, 100+3, zeigte sich ein im langwelligen UV-Licht blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0.

Versuche zur Darstellung von XXVII h aus XXVII g und Methyljodid in Alkohol oder in Dimethylformamid waren nicht erfolgreich.

5-(4''-Amidino-phenyl-diazo-amino)-2-[4'-(4''-amidino-phenyl-diazo-amino)-phenyl]-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVII i)

0,62 g (2 mMol) fein verriebenes XXVII d wurden in einem 0,1 l -Erlenmeyerkolben in 20 ml Wasser und 6 ml konz. Salzsäure in der Siedehitze suspendiert. Nach dem Abkühlen im Eisbad auf 0° tetrazotierte man diese Suspension auf dem Magnetrührer durch tropfenweise Zugabe einer Lösung von 0,28 g (4 mMol) Natriumnitrit in 1 ml Wasser innerhalb 1 Stde., wobei darauf geachtet wurde, daß die Reaktionstemperatur +5° nicht überstieg. Anschließend gab man

10 mg Harnstoff hinzu und rührte noch 10 Min., um überschüssiges Nitrit zu entfernen. In die so erhaltene, klare, rote Tetrazoniumsalz-Lösung goß man in einem Schuß die klare Lösung von 1,7 g (8 mMol) 4-Amino-benzamidin-dihydrochlorid ⁹⁴⁾ in 8 ml Wasser und sofort darauf 40 ml einer gesättigten Natriumacetat-Lösung. Die so auf pH 5 gepufferte, dunkelrote, klare Lösung wurde für zwei Tage in den Kühlschrank gestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, zweimal mit je 10 ml einer 15-prozentigen Natriumchlorid-Lösung auf der Nutsche digeriert, abermals abgenutscht und sodann in 50 ml Wasser suspendiert. Der nach dem Abnutschen verbleibende Rückstand (Produkt I) wurde i. V. im Exsikkator über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet. Die Mutterlauge wurde für weitere zwei Tage in den Kühlschrank gestellt und die Nachfällung (Produkt II) nach dem Abnutschen und Waschen mit wenig Eiswasser ebenfalls wie oben getrocknet.

0,25 g Produkt I wurden in 50 ml heißem Alkohol suspendiert, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft und das anfallende Produkt III ebenfalls wie oben getrocknet. Man erhielt 0,5 g dunkelrotes Produkt I vom Zersetzungspunkt 160°, 0,1 g dunkelrotes Produkt II vom Zersetzungspunkt 185° und aus 0,25 g Produkt I 0,2 g hellgelbbraunes Produkt III vom Zersetzungspunkt 185°.

Zur volumetrischen Bestimmung des Gehaltes an Triazenbrücken wurden die Substanzen in einer modifizierten Apparatur nach L o h r mit Kupfer(I)-chlorid in 3n Salzsäure in der Siedehitze behandelt.

Die wasserfreie Titration der Dihydrochloride scheiterte an der schon in der Kälte in Eisessig eintretenden Abspaltung von Stickstoff, erkennbar an ständiger Gasentwicklung in der Lösung.

Die potentiometrischen Chloridbestimmungen erfolgten nach dem Aufschluß der Substanzen in der Wurzschnitt-Bombe.

Produkt I : 1) 21,7 mg Substanz: 1,57 ml N₂ , 741 Torr, 23°C
 2) 36,8 mg Substanz: 1,35 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,130

Produkt II : 1) 21,1 mg Substanz: 1,7 ml N₂ , 741 Torr, 23°C
 2) 39,03 mg Substanz: 1,1 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,130

Produkt III : 1) 18,25 mg Substanz: 1,35 ml N₂ , 746 Torr, 23°C
 2) 38,8 mg Substanz: 2,82 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,130

C₂₈H₂₆Cl₂N₁₀S (605,58) Ber.: N₂ = 9,24 % Cl = 11,71 %
 Gef.: I N₂ = 8,14 % Cl = 14,15 %
 II N₂ = 9,06 % Cl = 11,3 %
 III N₂ = 8,11 % Cl = 29,12 %

Versuche, die Kupplung des 4-Amino-benzamidins mit dem tetra-
 zotierten XXVIIId unter anderen Bedingungen, vor allem unter Varia-
 tion des pH-Wertes, durchzuführen, gaben in Übereinstimmung mit
 S.S. Berg³³⁾ bei pH-Werten > 2 durchweg Produkte geringe-
 ren Triazen-Stickstoff-Gehaltes. Bei der umgekehrten Reaktion des
 diazotierten 4-Amino-benzamidins mit dem XXVIIId konnte keine
 Triazenbildung beobachtet werden.

Bei Wiederholung des Versuches wird ein kürzerer Aufenthalt
 der Lösung von pH 5 im Kühlschrank vermutlich zweckmäßiger sein.
 Außerdem dürfte es sich empfehlen, die Fraktionen auf Gehalt an Na-
 triumchlorid zu prüfen, welches als Sulfatasche quantitativ zu bestim-
 men ist.

5-Thioamido-2-(4'-thioamido-phenyl)-thionaphthen (XXVIIIm)

In die Suspension von 1,0 g (3,8 mMol) XXVII j¹³⁾ in 30,0
 ml Dimethylformamid und 15,0 ml Piperidin wurde 15 Min. lang

Schwefelwasserstoffgas eingeleitet, wobei anfangs eine grüne Lösung entstand, aus der gegen Ende des Einleitens farblose Kristalle ausfielen. Nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde der Ansatz in 0,1 l kaltes Wasser gegossen und das ausgefallene, gelbgrüne Produkt abgenutscht. Dieses wurde noch feucht weiter verarbeitet.

5-ImidazolinyI-(2'')-2-(4'-imidazolinyI-(2'')-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVII 1)

a) Aus Thioamid XXVII m : Das noch feuchte Produkt von XXVII m wurde in 30 ml 70-prozentigem, wäßrigem Aethylendiamin suspendiert und der Ansatz 1 Stde. lang bei 110° Infrabadtemperatur am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das aus dem Kühler entweichende Schwefelwasserstoffgas ließ sich mit Bleiacetatpapier und das Ammoniakgas mit Universalindikator-Papier nachweisen, außerdem konnte man beide Gase riechen. Nach dem Abkühlen auf etwa 40° wurde die nunmehr gelbe Suspension in 0,1 l kaltes Wasser gegossen, das gelbliche Produkt abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurde zur Reinigung in 0,1 l Eisessig mit wenig Aktivkohle gekocht, und nach dem Filtrieren wurde die im langwelligen UV-Licht stark blau fluoreszierende, farblose Lösung mit 30 ml konz. Salzsäure versetzt. Die jetzt im langwelligen UV-Licht grünlich fluoreszierende Lösung wurde im Eis-Kochsalz-Bad abgekühlt und das nach einiger Zeit ausgefallene, farblose, amorphe Produkt abgenutscht. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt zweimal nach dem Lösen in je 0,5 l kaltem Wasser mit je 75 ml konz. Salzsäure umgefällt. Nach dem Abnutschen über ein gehärtetes Filter und 24-stündigem Trocknen im Vakuumexsikkator über KOH und P₂O₅ wurde in der Trockenpistole bei 13 mm Quecksilbersäule und 100° über KOH und

P_2O_5 bis zur kontrollierten Gewichtskonstanz 24 Stdn. lang getrocknet. Es wurden 1,05 g (65 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Produktes erhalten, welches sich ab 295° zu bräunen begann und bis 365° nicht schmolz.

- | | | |
|----|--------------------|------------------------------------|
| 1) | 32,2 mg Substanz: | 1,35 ml n/10 $HClO_4$, F = 1,1365 |
| 2) | 21,3 mg Substanz: | 0,90 ml n/10 $HClO_4$, F = 1,1365 |
| 3) | 37,25 mg Substanz: | 1,55 ml n/10 $AgNO_3$, F = 1,13 |

$C_{20}H_{20}Cl_2N_4S$ (419,38)	Ber.:	MG = 419,4	Cl = 16,9 %
	Gef.:	1) MG = 420,0	Cl = 16,7 %
		2) MG = 416,5	

b) Aus Iminoäther XXVII k: In die Suspension von 1 g (3,8 mMol) XXVIIg in 0,1 l getrocknetem Chloroform und 5 ml (90 mMol) absol. Alkohol leitete man 2 Stdn. lang unter Feuchtigkeitsausschluß getrocknetes Chlorwasserstoffgas ein. Anschließend füllte man den Ansatz in eine 0,2 l -Sektflasche, verschloß diese mit einem Polyäthylen-Patentverschluß und ließ 7 Tage lang mechanisch schütteln. Man nutschte ab, wusch mit 50 ml getrocknetem Chloroform nach und verarbeitete das lufttrockene, hellgelbe Produkt von 5-Äthoxycarbimino-2-(4'-äthoxycarbimino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid (XXVIIk) sofort weiter.

Das Produkt von XXVIIk wurde in einem 20 ml-Spitzkolben in 5 ml 70-prozentigem, wäßrigem Aethylendiamin suspendiert und der Ansatz 4 Stdn. lang am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man ließ erkalten, nutschte ab, wusch den Niederschlag mit Wasser neutral, löste ihn in 80 ml Wasser, kochte die Lösung mit 0,1 g Aktivkohle auf, filtrierte und versetzte das farblose, klare Filtrat mit 20 ml konz. Salzsäure. Das nach 12-stündigem Stehen im Kühlschrank Ausgefällene wurde abgenutscht und abermals nach dem Lösen in 0,1 l Was-

ser mit 20 ml konz. Salzsäure gefällt. Man nutschte ab, trocknete 24 Stdn. lang i. V. über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid bei Raumtemperatur und anschließend 24 Stdn. lang in der Trockenspistole bei der Temperatur des siedenden Wassers. Man erhielt 1,1 g (68 % d. Th.) farbloses, amorphes Produkt, welches sich ab 300° leicht nach braun verfärbte und bis 365° nicht schmolz.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol - Triäthylamin, 100+3, zeigte sowohl das nach a) als auch das nach b) gewonnene Produkt einen im langwelligen UV-Licht blau und nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszein-Lösung gelb fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,22, während mit dem Fließmittel Methanol - konz. Ammoniaklösung, 100+3, der Startfleck sitzen blieb.

69,2 mg Substanz:	3,35 ml n/10 AgNO_3 ,	$F = 0,973$
19,95 mg Substanz:	0,48 · 2,5 ml n/10 HClO_4 ,	$F = 0,792$

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (419,39)	Ber.: MG = 419,4	Cl = 16,9 %
	Gef.: MG = 421,0	Cl = 16,8 %

5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid

4-Hydroxymethyl-pyridin-chlorhydrat (XXVIII)

In die Lösung von 50 g (0,46 Mol) 4-Hydroxymethyl-pyridin in 1 l trockenem Benzol wurde in der Siedehitze 3 Stdn. lang getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach dem Erkalten wurde

das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit 0,1 l Benzol nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhielt 65 g (98 % d. Th.) farbloses Produkt vom Schmelzpunkt $174-179^{\circ}$ (Literaturangabe: Schmp. $167-172^{\circ}$ ⁹⁵).

4-Chlormethyl-pyridin-chlorhydrat (XXIXa) ⁹⁵

Unter Eiswasserkühlung wurden in 0,1 l frisch destilliertem Thionylchlorid innerhalb 10 Min. 20 g (138 mMol) XXVIII in kleinen Portionen eingetragen. Anschließend wurde die klare Lösung unter Feuchtigkeitsausschluß vorsichtig erwärmt, um eine explosionsartige Reaktion zu vermeiden, und dann 1 Stde. lang im Sieden gehalten. Die noch heiße Lösung goß man in 0,3 l Benzol und nutschte das Ausgefallene nach dem Erkalten ab, wusch es zweimal mit 50 ml Benzol nach und trocknete es an der Luft. Man erhielt 22 g (97,5 % d. Th.) farbloses Produkt vom Schmelzpunkt $163-165^{\circ}$.

5-Nitro-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXa)

a) Mit 4-Mercaptomethyl-pyridin-chlorhydrat (XXIXc):

3,0 g (20 mMol) XXIXa wurden in 40 ml Alkohol gelöst und dieser Lösung 5,0 g (20 mMol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 10 ml Wasser zugesetzt. Der Ansatz wurde 1 Stde. lang am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten mit 90 ml Dioxan versetzt. Man nutschte das ausgefallene, farblose Produkt ab, löste es in 60 ml Alkohol und kochte die Lösung nach Zusatz von 40 ml konz. Salzsäure 1 Stde. lang am Rückfluß. Die tiefrote Lösung wurde anschließend am Rotationsver-

dampfer eingedampft und das erhaltene, rote Öl von XXIXc, welches einen deutlichen Mercaptangeruch aufwies, sofort in 50 ml 50-prozentigem Alkohol gelöst und mit 1 g (11,9 mMol) NaHCO_3 in 10 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von 2 g (10,8 mMol) XII wurde der Ansatz 1/2 Stde. lang auf der Heizplatte zum Sieden erhitzt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, mit Alkohol gut ausgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 0,2 g (8,8 % d. Th., bezogen auf XII) hellgraues Produkt, welches von 183 bis 188° schmolz.

b) Mit XXIXd über XXIXc : Zur Lösung von 64 g (0,39 Mol) XXIXa in 0,3 l Alkohol gab man die Lösung von 31,5 g (0,415 Mol) Thioharnstoff in 0,3 l Alkohol. Diese Mischung wurde unter mechan. Rühren 6 Stdn. lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten nutschte man die kristalline Fällung ab, wusch mit 0,1 l Alkohol und trocknete an der Luft. Man erhielt 89,5 g (95 % d. Th.) farbloses, kristallines Pulver von S-(4-Pyridyl-methyl)-thiuronium-chlorid-hydrochlorid (XXIXd), welches sich ab 218° zersetzte.

7,2 g (0,03 Mol) XXIXd wurden in einem 0,1 l -Rundkolben mit Dimrothkühler, dem über einen Dreiweghahn ein Luftballon mit Stickstoff aufgesetzt worden war, in 10 ml Wasser klar gelöst. Zu dieser Lösung gab man die heiße Lösung von 2,55 g (0,06 Mol) NaOH in 5 ml Wasser, spülte mit 2 ml Wasser nach und evakuierte sofort die Apparatur über den Dreiweghahn mit einer Wasserstrahlpumpe, begaste sodann mit N_2 aus dem Ballon, evakuierte und begaste noch zweimal und erhitzte den Ansatz unter dem schwachen Druck des Stickstoffballons 1 1/2 Stdn. lang zum Sieden. Nach dem Abkühlen wurde mit 2n Essigsäure auf pH6 eingestellt und die Lösung 4 mal mit je 50 ml einer Mischung gleicher Volumenteile Chloroform, Benzol und Aether ausgezogen. Die vereinigten, organischen Auszüge wurden am Rotationsverdampfer eingedampft. Man erhielt 2 g (53 % d. Th.)

rotes Öl von 4-Mercaptomethyl-pyridin (XXIXc), welches über Nacht erstarrte und ohne weitere Reinigung in 25 ml warmem Alkohol gelöst wurde. Dazu goß man die Lösung von 3 g (16,2 mMol) XII und erwärmte die Mischung auf dem Wasserbad auf 50°. Innerhalb 15 Min. wurde sodann unter mechan. Rühren die Lösung von 750 mg (32 mMol) Natrium in 30 ml Methanol zugetropft. Es wurde noch 1/2 Stde. bei 50° gehalten und darauf 1/2 Stde. lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht, der Niederschlag zweimal mit je 10 ml Methanol nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 1,3 g (34 % d. Th.) hellbraungraue, feine Kristallnadeln, welche bei 187-191° schmolzen.

c) Eintopfreaktion mit XXIX d: In einem 0,25 l - Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Tropftrichter und Liebig-Kühler, dem über einen Dreiweghahn ein stickstoffgefüllter Luftballon aufgesetzt war, wurden in 30 ml Wasser 14,4 g (60 mMol) XXIX d klar gelöst. Die Lösung von 11,2 g (60 mMol) XII in 0,1 l Methanol wurde hinzugegeben. Nun wurde mit einer Wassersrahlpumpe über den Dreiweghahn die Apparatur evakuiert, sodann mit Stickstoff aus dem Ballon begast, abermals evakuiert und begast, insgesamt viermal, um möglichst sauerstoffarm zu arbeiten. Man erwärmte den Ansatz auf 50° Infrabadtemperatur, hielt diese mit einem Thermostaten konstant und tropfte unter mechan. Rühren während 5 Min. 10 ml einer Lösung von 5,1 g (60 mMol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser ein. Nach 30 Min. Reaktionszeit wurden die restlichen 10 ml der Natronlauge innerhalb 1 Stde. zugetropft und anschließend der Ansatz noch 3 Stdn. lang bei 50° gelassen. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht, der Niederschlag dreimal mit je 50 ml 65-prozentigem, wäßrigem Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 9,4 g (61 % d. Th.) hellbraunes, von 187 bis 191° schmel-

zendes Produkt. Die nach a), b) und c) erhaltenen Produktes schmolzen in Mischungen miteinander unverändert.

Die IR-Spektren zeigten keine für aromatische Aldehyde zu erwartende Bande bei $1695-1710\text{ cm}^{-1}$ ⁹²⁾, so daß geschlossen wurde, daß der intermediär zu erwartende 5-Nitro-2-(pyridyl-(4')-methylmercapto)-benzaldehyd spontan, schon im bicarbonatalkalischem Milieu, ringschloß zum 5-Nitro-2-pyridyl-(4')-thionaphthen.

Zur Analyse wurde eine Probe von 1 g aus 50 ml Methanol mit einer Spatelspitze Aktivkohle umgelöst und durch Zugabe von 10 ml konz. Ammoniak zum klaren Filtrat die freie Base ausgefällt. Man erhielt ein farbloses Produkt, welches bei $189-191^{\circ}$ schmolz.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol - konz. Ammoniaklösung, 100+3, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung im UV-Licht ein dunkler Fleck mit $R_F 0,7$.

33,4 mg Substanz: 1,16 ml n/10 HClO_4 , F = 1,1365,

Indikator: Naphtholbenzein

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (256, 29) Ber.: MG = 256,3

Gef.: MG = 253,4

XXXa - hydrochlorid :

3,7 g (15,9 mMol) XXXa wurden in 0,1 l 5n Salzsäure heiß gelöst und filtriert. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht, zweimal mit je 20 ml 2n Salzsäure nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Man erhielt 4 g (95 % d. Th.) schwachgelbe Kristallnadeln vom Schmelzpunkt $286-291^{\circ}$ (Zers.).

68,5 mg Substanz: 2,4 ml n/10 AgNO_3 , F = 0,991

31,2 mg Substanz: 0,95 ml n/10 HClO_4 , F = 1,1365
(Naphtholbenzein)

$C_{13}H_9ClN_2O_2S$	(292,75)	Ber.:	Cl = 12,1 %	MG = 292,8
		Gef.:	Cl = 12,3 %	MG = 289,5

5-Amino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXb)

10 g (39 mMol) XXXa wurden in 0,10 l Eisessig heiß gelöst und in der Siedehitze mit der heißen Lösung von 22,5 g (100 mMol) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ in 0,1 l konz. Salzsäure versetzt. Man erhitzte den Ansatz 1 Stde. lang am Rückfluß, ließ erkalten, nutschte das ausgefallene Hexachlorostannat ab und wusch es zweimal mit je 50 ml Eisessig. Das Doppelsalz zerlegte man, indem man es 1/2 Stde. lang bei 50° mit 0,1 l 4n Natronlauge digerierte. Dabei entstand eine gelbe Masse, welche abgenutscht und mit Wasser neutral gewaschen wurde. Nach dem Trocknen an der Luft erhielt man 8,5 g (96,5 % d. Th.) gelbes Produkt von XXXb mit dem Schmelzpunkt 141-146° (Zers.).

XXX b - hydrochlorid : Die rote, klare Lösung von 1 g (4,4 mMol) XXX b in 20 ml 2n Salzsäure wurde mit wenig Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und das Filtrat mit 10 ml konz. Salzsäure versetzt. Auf Zusatz von 0,3 l Aceton fiel ein hellbrauner Niederschlag aus, welcher abgesaugt, dreimal mit je 50 ml Aceton nachgewaschen und bei 100° getrocknet wurde. Man erhielt 1,1 g (74 % d. Th.) gelbhellbraunes Produkt, welches sich ab 252° zersetzte.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Aceton-Triäthylamin, 20+20+1, zeigte im langwelligen UV-Licht einen gelb fluoreszierenden Fleck mit $R_F 0,6$, welcher sich mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-Lösung gelb anfärben ließ.

22, 25 mg Substanz: 0,64 · 2,5 ml n/10 HClO_4 , F = 0,912

38,63 mg Substanz: 2,42 ml n/10 AgNO_3 , F = 1,0795

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$ (299, 24) Ber.: MG = 299,2 Cl = 23,7 %
Gef.: MG = 305,0 Cl = 24,0 %

Acetat (XXXc) : 500 mg (2,2 mMol) XXXb wurden mit 5 ml Essigsäureanhydrid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die klare, hellgrüne Lösung goß man in 0,1 l Wasser, um den Überschuß an Essigsäureanhydrid zu hydrolysieren. Nach Zusatz von 20 ml konz. Ammoniak fiel ein hellgrünes, amorphes Produkt aus, welches bei 195-198° schmolz. Nach dem Umlösen aus 0,1 l 20-prozentigem, wäßrigem Alkohol erhielt man 0,5 g (84,5 % d. Th.) derbe, hellgrüne Kristallnadeln von 5-Acetamino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXc) vom Schmelzpunkt 195-197°.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol - konz. Ammoniaklösung, 100+3, zeigte im langwelligen UV-Licht einen gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,73.

11,4 mg Substanz: 0,21 · 2,5 ml n/10 HClO_4 , F = 0,831

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (268, 34) Ber.: MG = 268,3
Gef.: MG = 261,5

5-Brom-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXd)

Zur Bereitung der Kupfer(I)-bromid-Lösung wurden in einem 0,3 l -Erlenmeyerkolben 15 g (60 mMol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 50 ml destilliertem Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 12 g (90 mMol) $\text{NaBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ versetzt. Zu dieser Lösung gab man langsam unter Rüh-

ren eine Lösung von 7,55 g (30 mMol) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ in 10 ml destilliertem Wasser hinzu. Man ließ abkühlen, wusch den Niederschlag durch Dekantieren mit destilliertem Wasser, löste ihn in 0,1 l konz. Bromwasserstoffsäure und verarbeitete die Katalysatorlösung sofort. 7,5 g (33 mMol) fein verriebenes XXXb wurden in 0,2 l 24-prozentiger Bromwasserstoffsäure suspendiert und anschließend bei 0° durch tropfenweise Zugabe einer Lösung von 5,2 g (75 mMol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser innerhalb 45 Min. unter mechan. Rühren diazotiert. Nach Zugabe von ca. 0,1 g Harnstoff rührte man noch weitere 15 Min., um den Überschuß an Nitrit zu entfernen, und goß die Diazoniumsalzsuspension innerhalb 5 Min. unter mechan. Rühren in die oben beschriebene, frisch bereitete, in einem 0,5 l Becherglas auf 0° im Eisbad abgekühlte Kupfer(I)-bromid-Lösung ein. Danach erwärmte man 10 Min. im siedenden Wasserbad, wobei sich unter Stickstoffentwicklung das Reaktionsprodukt abschied. Man löste es in 1 l heißem Wasser, filtrierte und fällte mit 0,1 l konz. Ammoniaklösung das farblose Produkt, welches nach dem Trocknen an der Luft in einer Ausbeute von 4,7 g (61 % d. Th.) anfiel, ab 95° schwach sinterte und bei $99-102,5^\circ$ schmolz. Eine Probe von 1 g wurde in 20 ml Alkohol gelöst und auf eine Säule von 5 cm Länge und 2,5 cm Durchmesser mit Aluminiumoxid "sauer" gegeben, fünfmal mit je 20 ml Alkohol eluiert und das farblose Eluat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Man erhielt ein farbloses, amorphes Pulver, welches bei $99-102^\circ$ schmolz.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Benzol-Aceton-Triäthylamin, 20+20+1, zeigte sich im langwelligen UV-Licht ein schwach hellblau fluoreszierender und nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung dunkler Fleck mit $R_F 0,85$.

XXX d - hydrochlorid: 1 g (3,45 mMol) XXXd wurden in 20 ml 2n Salzsäure in der Siedehitze gelöst, filtriert und über Nacht bei Raumtemperatur beiseitegestellt. Das ausgefallene Produkt wurde abgenutscht, zweimal mit je 5 ml 2n Salzsäure nachgewaschen und im Vakuumexsikkator über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhielt 0,9 g (89 % d. Th.) feine, farblose Kristallnadeln mit dem Schmelzpunkt 263-266°.

21,07 mg Substanz: 0,32 · 2,5 ml n/10 HClO₄, F = 0,796

25,1 mg Substanz: 0,67 ml n/10 AgNO₃, F = 1,130

C ₁₃ H ₉ BrClNS (326,66)	Ber.:	MG = 326,7	Cl = 10,9 %
	Gef.:	MG = 330,8	Cl = 10,7 %

5-Cyano-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXe)

4,52 g (20 mMol) fein verriebenes XXXb wurden in einer Mischung von 8 ml konz. Schwefelsäure und 50 ml Wasser bei Raumtemperatur 1 Stde. lang mechan. durchgerührt. Anschließend kühlte man in einem Eisbad auf 0° und gab innerhalb 1 Stde. unter weiterem Rühren tropfenweise die Lösung von 1,5 g (21,8 mMol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser hinzu. Man gab sodann eine Spatelspitze Harnstoff hinzu, um den Überschuß an Nitrit zu entfernen, rührte noch 10 Min. weiter und goß darauf die Suspension des gelben Diazoniumsalzes unter mechan. Rühren in die in einem Eisbad auf unter +5° abgekühlte Lösung von 7,6 g (85 mMol) Cu(I)CN und 11,5 g (230 mMol) NaCN in 60 ml Wasser ein. Anschließend erhitzte man den Ansatz 10 Min. lang auf dem siedenden Wasserbad, wobei sich unter starker Stickstoff- und Blausäure-Entwicklung das Reaktionsprodukt abschied. Man nutschte es ab, wusch es neutral und trocknete es bei 100°.

Dieses braune Rohprodukt, welches die gesamte eingesetzte Kupfermenge komplex gebunden enthielt, da die Mutterlauge der Sandmeyer-Reaktion kein Kupfer enthielt, wie das Ausbleiben der blauen Färbung nach Zugabe von konz. Ammoniaklösung ergab, wurde in 0,1 l konz. Salzsäure unter gelindem Erwärmen gelöst, sodann mit 0,2 l konz. Ammoniaklösung in 0,5 l Wasser versetzt und abermals abgenutscht. Mit 2n Ammoniaklösung wurde solange nachgewaschen, bis das Filtrat nicht mehr blau gefärbt war; dann wurde mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen bei 100° erhielt man 5 g hellbraunes Rohprodukt, welches bei 160-172° schmolz. Man löste es in 50 ml Chloroform und goß die Lösung auf eine Säule von 2,5 cm Durchmesser und 8 cm Länge mit Aluminiumoxid und fing insgesamt 0,3 l gelbes Eluat auf, welches i. V. am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt 2 g (42,5 % d. Th.) hellgelbes Produkt mit dem Schmelzintervall 165-190° ergab. Nach dem Umlösen aus 50 ml Alkohol erhielt man 1,6 g (34 % d. Th.) feine, farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 194-196°.

Zur Analyse wurde eine Probe von 1 g noch zweimal aus je 20 ml Alkohol umgelöst, wobei der Schmelzpunkt auf 195-197° stieg.

Das Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol - konz. Ammoniaklösung, 100+3, zeigte nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeininlösung im UV-Licht einen schwach dunklen Fleck mit $R_F^{0,8}$.

Zur wasserfreien Titration wurden 26,1 mg in 50 ml zuvor gegen Naphtholbenzein neutralisiertem Eisessig gelöst und mit n/10 Perchlorsäure titriert.

26,1 mg Substanz: 0,96 ml n/10 HClO_4 , $F = 1,1365$

$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$ (236,3) Ber.: MG = 236,3

Gef.: MG = 239,8

Versuche, die Diazotierung in Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder in Eisessig mit Nitrosyl-schwefelsäure durchzuführen, ergaben durchwegs schlechtere Ausbeuten.

Versuche, vom XXXd aus zum XXXe in der üblichen Weise durch Austausch des Broms gegen Cyanid mit CuCN zu kommen, mißlangen. In Dimethylformamid ⁹⁸⁾ und Pyridin ⁹⁹⁾ als Lösungsmittel konnte in der dünnschichtchromatographischen Versuchskontrolle mit dem Fließmittel Methanol - konz. Ammoniaklösung, 100+3, die Bildung des gewünschten Produktes nicht beobachtet werden. Dagegen zeigten Ansätze mit Chinolin als Lösungsmittel eindeutig die Bildung von XXXe, jedoch gestaltete sich die Aufarbeitung wegen der geringen basischen Unterschiede zwischen Lösungsmittel und Reaktionsprodukt schwierig.

5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-dihydrochlorid (XXXg)

1 g (4,25 mMol) XXXe wurde in einer 0,2 l -Gaswaschflasche in 30 ml getrocknetem Chloroform gelöst. In diese Lösung leitete man 2 Stdn. lang durch eine Glasfritte getrocknetes Chlorwasserstoffgas in mäßigem Strome ein. Anschließend überführte man die mit Chlorwasserstoffgas gesättigte Lösung in eine 0,2 l -Sektflasche, spülte das Einleitungsgefäß mit 20 ml getrocknetem Chloroform nach, verschloß die Flasche mit einem Kunststoff-Patentverschluß und gab den Ansatz stehend auf eine Schüttelmaschine. Nach 7 Tagen war ein farbloses Produkt ausgefallen. Am Rotationsverdampfer wurde die Suspension bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft, darauf wurde das IR-Spektrum einer Probe auf Abwesenheit der Nitril-Bande geprüft. Nachdem dies der Fall war, wurde der Niederschlag von 5-Aethoxycarbimino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-

dihydrochlorid (XXX f) in 0,1 l, mit getrocknetem Ammoniak gesättigtem, absolutem Alkohol gelöst. Diese Lösung ließ man in einer mit einem Kunststoff-Patentverschluß versehenen 0,2 l -Sektflasche stehend 7 Tage lang mechan. schütteln. Die erhaltene Suspension wurde i. V. am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft und der farblose Rückstand in 40 ml 2n Salzsäure gelöst. Diese Lösung versetzte man mit 20 ml konz. Salzsäure und dann mit 0,6 l Aceton. Der Niederschlag wurde abgenußt, dreimal mit je 30 ml Aceton nachgewaschen und im Exsikkator i. V. über Phosphor(V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhielt 0,6 g (81,5 % d. Th.) farbloses, amorphes, stark hygroskopisches Produkt, welches ab 170° schwach sinterte und bei 340° unter Zersetzung schmolz.

13,27 mg Substanz: 0,353 · 2,5 ml n/10 HClO₄ , F = 0,912

40,17 mg Substanz: 2,22 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,13

C₁₄H₁₃Cl₂N₂S (326,26) Ber.: MG = 326,3 Cl = 21,7 %

Gef.: MG = 330 Cl = 22,1 %

5-Amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen-5-chlormethylat-4'-hydrochlorid (XXXh)

0,5 g (2,12 mMol) XXXg wurden in 80 ml absol. Aethanol gelöst und mit 1 ml (16,2 mMol) Methyljodid versetzt. Man ließ den Ansatz 3 Tage im Kühlschrank stehen, dampfte sodann i. V. am Rotationsverdampfer zur Trockene ein bei 30° Wasserbadtemperatur und erhielt einen gelben, amorphen Rückstand. Diesen löste man in 30 ml Wasser, filtrierte die Lösung und versetzte mit 10 ml konz. Salzsäure sowie anschließend mit 0,8 l Aceton. Das ausgefällte Pro-

dukt wurde abgenutscht, dreimal mit je 30 ml Aceton nachgewaschen und i. V. im Exsikkator über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhielt 0,5 g (70 % d. Th.) farbloses bis leicht grünstichiges, amorphes, stark hygroskopisches Produkt von XXXh, welches ab 180° sinterte und bei 195° unter Zersetzung schmolz.

15,7 mg Substanz: 0,43 · 2,5 ml n/10 HClO₄ , F = 0,87

25,8 mg Substanz: 1,38 ml n/10 AgNO₃ , F = 1,0795

C₁₅H₁₅Cl₂N₃S (340,29) Ber.: MG = 340,3 Cl = 20,8 %
 Gef.: MG = 336 Cl = 20,6 %

5-Methyl-amidino-2-pyridyl-(4')-thionaphthen (XXXI)

0,5 g (1,4 mMol) Niederschlag von XXXf, hergestellt wie oben bei XXXg beschrieben, lösten sich in 20 ml einer 33-prozentigen Lösung von Methylamin in absol. Aethanol farblos und klar. Diese Lösung wurde in einer 0,1 l -Stechkapselflasche stehend 7 Tage lang mechan. geschüttelt. Die nunmehr gelbe, klare Lösung wurde am Rotationsverdampfer i. V. bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft, der Rückstand wieder in absol. Aethanol aufgenommen und abermals zur Trockene eingedampft, bis kein Methylamin am Geruch mehr wahrgenommen werden konnte. Das hellbraune Produkt wurde in 20 ml 2n Salzsäure klar gelöst und die Lösung mit 10 ml konz. Salzsäure sowie mit 0,5 l Aceton versetzt. Man nutschte die Fällung ab, wusch dreimal mit je 20 ml Aceton nach und trocknete i. V. im Exsikkator über P₂O₅ und KOH während 48 Stdn. Man erhielt 0,4 g (83 % d. Th.) hellbraunes XXXI, welches ab 167° sinterte und ab 177° unter Zersetzung schmolz.

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel Methanol - Diaethylamin, 100+3, zeigte sich nach dem Besprühen mit Natriumfluoreszeinlösung ein bald wieder verblassender, hellroter Fleck mit $R_F 0,77$.

14,35 mg Substanz: $0,347 \cdot 2,5 \text{ ml n/10 HClO}_4$, $F = 0,912$
 34,5 mg Substanz: $1,83 \text{ ml n/10 AgNO}_3$, $F = 1,13$

$C_{15}H_{15}Cl_2N_3S$ (340,287) Ber.: MG = 340,3 Cl = 20,8 %
 Gef.: MG = 336,5 Cl = 21,0 %

5-Cyano-2-[1'-methyl-pyridylum-(4')]-thionaphthen-jodid (XXXII)

0,9 g (3,8 mMol) XXXe wurden in 40 ml Aceton klar gelöst und mit 1 ml (16 mMol) Methyljodid versetzt. Man ließ den Ansatz zwei Tage lang bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, dreimal mit je 10 ml Aceton gewaschen und bei 100° kurze Zeit getrocknet. Man erhielt 1,2 g (83 % d. Th.) orangegelbes, kristallines Pulver, das ab 248° sinterte und ab 253° unter Zersetzung schmolz. Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen am Rotationsverdampfer noch weitere 150 mg (10,4 % d. Th.) Produkt gewonnen werden.

32,7 mg Substanz: $0,87 \text{ ml n/10 AgNO}_3$, $F = 0,991$
 15,1 mg Substanz: $0,188 \cdot 2,5 \text{ ml n/10 HClO}_4$, $F = 0,833$

$C_{15}H_{11}JN_2S$ (378,34) Ber.: MG = 378,4 J = 33,5 %
 Gef.: MG = 385,6 J = 33,5 %

Umsetzungsversuch zum Amidin:

1,0 g (2,65 mMol) XXXII wurden in einer 0,25 l -Gaswaschflasche in 0,1 l getrocknetem Chloroform und 5 ml absol. Aethanol suspendiert und in die Suspension 2 Stdn. lang durch eine Glasfritte unter Feuchtigkeitsausschluß getrocknetes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Anschließend überführte man den Ansatz in eine 0,2 l -Sektflasche, spülte das Einleitungsgefäß mit 50 ml getrocknetem Chloroform nach und verschloß die Sektflasche mit einem Kunststoff-Patentverschluß. Auf einer Schüttelmaschine wurde darauf der Ansatz stehend geschüttelt. Nach 3 Stdn. war der Ansatz vollkommen gelöst, nach 7 Tagen waren wenige, farblose Kristalle ausgefallen. Der Ansatz wurde am Rotationsverdampfer i. V. bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Rückstand, der, nachdem das IR-Spektrum einer Probe keine Nitril-Bande mehr zeigte, sofort in 0,7 l mit getrocknetem Ammoniak gesättigtem, absol. Äthanol gelöst wurde. Die hellorangene Lösung wurde in eine 0,2 l -Sektflasche übergeführt, diese mit einem Kunststoff-Patentverschluß verschlossen und stehend mechan. geschüttelt. Der Ansatz färbte sich zusehends dunkler und nach 7 Tagen lag eine tiefdunkelrote Lösung vor, die am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft wurde. Man erhielt einen dunkelrotbraunen Rückstand, den man im Exsikkator i. V. über P_2O_5 und KOH 48 Stdn. lang trocknete. Anschließend löste man das sehr hygroskopische Produkt in einer Gaswaschflasche in 50 ml absol. Aethanol und leitete 2 Stdn. lang durch eine Glasfritte trockenes Chlorwasserstoffgas ein. Die tiefrote Lösung wurde abermals am Rotationsverdampfer bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft und der rotbraune Rückstand wie oben getrocknet.

26,0 mg Substanz: 8,4 ml n/10 HClO_4 , F = 1,1365

24,05 mg Substanz: 7,3 ml n/10 HClO_4 , F = 1,1365

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{S}$ (340,29) Ber.: MG = 340,3

Gef.: 1) MG = 54,6

2) = 58,1

Das gefundene, mittlere Molekulargewicht deutet auf entstandene, kleine, basische Bruchstücke neben Ammonchlorid.

Bei Wiederholung der Versuche sollte darauf geachtet werden, daß die Reaktionszeiten möglichst kurz sind.

5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-bis-jodmethylat
und bis-chlormethylat

a) Freie Amidinbase: 2 g (5,5 mMol) 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen-dihydrochlorid¹³⁾ wurden in einer Reibschale mit 20 ml 2n NaOH angeteigt. Die entstandene Suspension wurde abgenutscht, und der Filtrerrückstand wurde dreimal mit je 20 ml NaOH und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Er wurde 24 Stdn. lang im Exsikkator i. V. über P_2O_5 und KOH und anschließend bis zur Gewichtskonstanz 48 Stdn. lang in der Trockenpistole i. V. über P_2O_5 und KOH bei der Temperatur des siedenden Wassers getrocknet. Man erhielt 1,5 g (94 % d. Th.) schwachgelbe, amorphe Amidinbase, welche ab 209° sinterte und unter Zersetzung ab 211° schmolz.

14,95 mg Substanz: 0,50 · 2,5 ml n/10 HClO_4 , F = 0,795

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ (294,4) Ber.: MG = 294,4

Gef.: MG = 300,0

b) Bis-jodmethylat : 0,3 g (1 mMol) 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen wurden in 0,3 l absol. Aethanol gelöst. Die Lösung wurde mit 2,3 g (16,2 mMol) Methyljodid versetzt und blieb 12 Tage lang bei Raumtemperatur stehen. Danach wurde der Ansatz am Rotationsverdampfer i. V. bei 30° Wasserbadtemperatur zur Trockene eingedampft. Nach dem Trocknen i. V. im Exsikkator über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid erhielt man 0,3 g (51 % d. Th.) gelbes Produkt, welches ab 225° sinterte und ab 266° unter Zersetzung schmolz.

15,1 mg Substanz: 0,26 · 2,5 ml n/10 HClO₄ , F = 0,787

C₁₈H₂₀J₂N₄S (578,26) Ber.: MG = 578,3

Gef.: MG = 590,0

c) Bis-chlormethylat : 0,1 g obigen Bis-jodmethylates wurden in 5 ml Wasser klar gelöst, filtriert und sofort mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt. Die Fällung wurde abgenutscht, mit Aceton gewaschen und i. V. im Exsikkator über Phosphor (V)-oxid und Kaliumhydroxid getrocknet. Man erhielt wenig, farbloses Produkt.

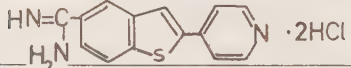
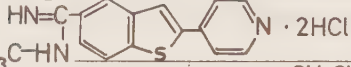
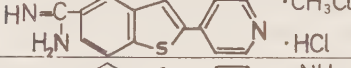
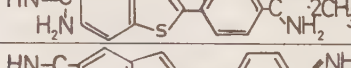
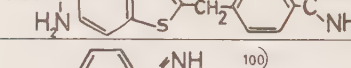
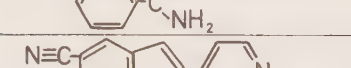
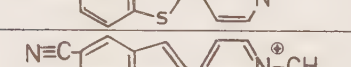
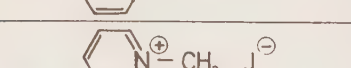
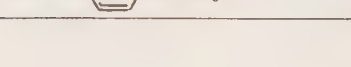
16,4 mg Substanz: 0,425 · 2,5 ml n/10 HClO₄ , F = 0,787

C₁₈H₂₀Cl₂N₄S (395,36) Ber.: MG = 395,4

Gef.: MG = 392

Tabelle IV

Farbreaktionen von Amidino- und Pyridin- Verbindungen

Verbindung	Reaktion mit Glyoxal		Reaktion mit 	Reaktion mit	
	pH 9	pH 1		1. BrCN	2. 
 · 2HCl	violett	braunrot	violett	rot	violett
 · 2HCl	—	—	violett	rot	violett
 · CH ₃ Cl · HCl	rot-violett	braunrot	violett	rot	violett
	violett	dunkelrot	hellrot		
	blauviolett	dunkelrot	hellorange	—	—
	blauviolett	dunkelrot	hellorange		
				—	—
 ¹⁰⁰⁾	rot	orange			
			violett	rot	violett
			orange	—	—
			violett	schwach rot	schwach violett
			schwach orange	—	—

Farbreaktionen von Amidino- und Pyridin-Verbindungen (Tabelle IV)

1.) Reaktion mit Glyoxal (nach Fuller⁸¹⁾) von Amidino-
Verbindungen.

3 - 5 mg des zu untersuchenden Amidins wurden in 2 ml Wasser gelöst und, falls erforderlich, mit einem Tropfen 0,5 n Natronlauge grob neutralisiert (pH 6-8). Zu dieser Lösung gab man einen ml Pufferlösung von pH 9 (Reagenz a) und einen ml Glyoxallösung (Reagenz b). Man erhitzte den Ansatz in der nichtleuchtenden Flamme eines Bunsenbrenners vorsichtig bis fast zum Sieden und erhielt mit unsubstituierten Amidino-Gruppen rotviolette bis blauviolette Färbungen, die sich nach dem Ansäuern mit 2n Salzsäure auf pH 1 nach rot bis braunrot veränderten, während eine monomethylierte Amidino-Gruppe keinerlei Reaktion gab.

Reagenz a : 4 g Borsäure DAB 6 wurden in 10 ml 2n Natronlauge und 90 ml Wasser klar gelöst und filtriert.

Reagenz b : 0,5 g Glyoxal-natrium-bisulfit wurden in 0,1 l Wasser klar gelöst und filtriert.

2.) Reaktion mit 4-Chlor-1.3-dinitro-benzol und 4-Fluor-1.3-
dinitro-benzol^{96,97)}

3 - 5 mg des zu untersuchenden Amidins wurden mit der doppelten Menge 4-Chlor-1.3-dinitro-benzol oder 4-Fluor-1.3-dinitro-benzol in einem kleinen Reagenzglas mit einem Glasstab verrieben und anschließend einige Sekunden in der offenen Flamme eines Bunsenbrenners vorsichtig geschmolzen. Nach dem Erkalten wurden 2 ml 0,5 n weingeistige Kalilauge zugesetzt und die beim Mischen auftretenden Färbungen registriert. Amidin-hydrochloride sowie nicht quartäre Pyridin-Verbindungen gaben rote bis violette Färbungen, während quartäre Pyridin-Verbindungen sowie das Bis-jodmethylat und das

Bis-chlormethylat des 5-Amidino-2-(4'-amidino-phenyl)-thionaphthen hellorangene Färbungen gaben.

3.) Reaktion mit Bromcyan und 4-Amino-benzoesäure
(Koenigs -Reagenz⁸⁰⁾) von Pyridin-Verbindungen

3 - 5 mg der zu untersuchenden Substanz wurden in 1 ml Wasser gelöst und diese Lösung als Prüflösung verwendet. Auf einer Aluminiumoxid-Dünnschichtplatte, 20 x 20 cm, wurde 5 cm vom oberen Rand je zweimal mit einem Schmelzpunktröhrchen die durch Kapillarwirkung aufgezogene Menge Prüflösung aufgetragen. Nach dem Antrocknen stellte man diese Platte in eine Küvette, in der sich ein 50 ml-Becherglas mit 40 ml Bromcyanlösung (Reagenz a) befand. Die nach 1 Stde. aufgetretenen, ersten Färbungen wurden notiert. Anschließend wurde mit der 4-Amino-benzoesäure-Lösung angesprüht. Man erhielt violette, zweite Färbungen ausschließlich bei den Verbindungen mit nichtquartären Pyridin-Verbindungen.

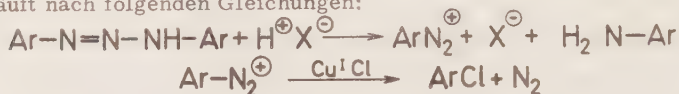
Reagenz a : Zu 40 ml einer eisgekühlten, gesättigten, wässrigen Bromlösung gab man ca. 1 ml 10-prozentige, wässrige Natriumcyanidlösung bis zum Verschwinden der Bromfärbung.

Reagenz b : 2 g p-Aminobenzoesäure wurden in 75 ml 0,75 n -Salzsäure gelöst und diese Lösung mit Alkohol auf 0,1 l aufgefüllt.

Quantitative Bestimmung substituierter Triazene nach L o h r

Die von L. J. L o h r^{76, 77)} angegebene Methode zur Bestimmung substituierter Triazene durch Zersetzung mit Kupfer(I)-chlorid in 3n Salzsäure unter Verwendung der von ihm beschriebenen Appara-

zur Bestimmung organischer Hydrazine und volumetrischer Bestimmung des freigesetzten Stickstoffs wurde modifiziert. Sie verläuft nach folgenden Gleichungen:



Man erhielt eine luftfreie, mit Kohlendioxid aus einem Kipp'schen Apparat begaste Apparatur (Abb. 1) durch dreimaliges Evakuieren mit einer Wasserstrahlpumpe auf ca. 20 mm Quecksilbersäule und anschließendes Begasen mit Kohlendioxid.

Die Zugabe der Reagenzlösung erfolgte aus einem graduierten, dem Kühler über einen Dreiweghahn aufgesetzten Tropftrichter in die unter geringem Unterdruck stehende Apparatur.

Durchführung der Bestimmung:

Eine Analysenprobe, welche erwartungsgemäß 2-3 ml Stickstoff bei der Zersetzung ergeben sollte, wurde in einem Wägegläschen genau gewogen und dieses mit der Substanz in das Reaktionsgefäß gegeben. Das Reaktionsgefäß E wurde darauf an der Apparatur befestigt und nach dem Schließen der Hähne B und Q, entsprechender Stellung der Hähne L und K und Öffnen des Hahnes M die Apparatur von B bis I und Q evakuiert. Nachdem ein Vakuum von ca. 20 Torr erreicht worden war, wurde M geschlossen und durch Öffnen von B die Apparatur begast. Diese Operation wurde zweimal wiederholt, die Abwesenheit von Luft durch gleichzeitiges Öffnen von B und Q am Erscheinen von Mikroblasen geprüft, und anschließend, nach dem Drehen des Hahnes L in Stellung 2, sowie Schließung der Hähne B und Q, abermals eine Sekunde lang durch Öffnen des Hahnes M evakuiert. Nach dem Drehen des Hahnes K in Stellung 3 wurde durch Öffnen des Hahnes I je nach Einwaage ca. 30 ml Reagenzlösung aus dem Tropftrichter H in die Apparatur eingesaugt. Man drehte sodann die Hähne L und K in Stellung 4, begaste erneut durch Öffnen

von B und öffnete Q. Man erwärmte langsam den Reaktionskolben zum Sieden und erhöhte den CO_2 -Strom gegen Ende der Bestimmung, um den Stickstoff mitzureißen.

Eine Analyse beanspruchte $1/2$ bis $3/4$ Stde.

Unter Berücksichtigung eines Blindwertes, eines Standardwertes, wobei als Standard 1.3-Bis-(4'-amidino-phenyl)-triazendihydrochlorid diente, sowie des Dampfdruckes der 50-prozentigen Kalilauge und der Gasgesetze, wurden die Analysenwerte berechnet.

Tabelle V

Dünnschichtchromatographie mit versch. bas. Fließmitteln

		a	b	c	d	e	f
Base	Fließmittel	CH ₃ OH 100 HN(CH ₃) ₂ 3	CH ₃ OH . 100 NH(C ₂ H ₅) ₂ 3	CH ₃ OH 100 N(C ₂ H ₅) ₃ 3	CH ₃ OH 100 NH ₃ -lösg. 3	Pyridin 7 i-Amylalk. 7 H ₂ O 6	CHCl ₃ 45 Aceton 5
XX	h	0	0	0	0	0,7	
XXVII	f	0	0	0	0	0,7	
XXVII	h				0		
XXVII	g				0,7		
XXVII	l			0,22	0,05		
XXX	g	0,2	0,2	0,1		0,7	
XXXI		0,75	0,75	0,6		0,7	
XXX	h	0,15	0,2	0,05		0,7	
XXX	b			0,6	0,6		
XXVII	b						0,55

Es fällt auf, daß alle Amidine im Fließmittel e den gleichen R_F -Wert ergeben, was damit erklärt werden kann, daß sie alle mit der Pyridin-Front wandern.

Die Abstufungen der gefundenen R_F -Werte der in den verschiedenen Fließmitteln chromatographierten Substanzen gestatten eine gewisse Aussage über die Rangfolge ihrer Basizitäten.

Literaturverzeichnis

- 1) N.v. J a n s c ó und H.v. J a n s c ó, Z.Immun.Forsch.
86, 1 (1935), ref. unter 34).
- 2) E.M. L o u r i e und W. Y o r k e, Ann.trop.Med.Parasit.
31, 435 (1937), ref. unter 34).
- 3) H. K i n g, E.M. L o u r i e und W. Y o r k e, Landet, ii,
1360 (1937), ref. unter 34).
- 4) H. K i n g, E.M. L o u r i e und W. Y o r k e,
Ann.trop.Med.Parasit. 32, 177 (1938), ref. unter 34).
- 5) H. K i n g, E.V. W r i g h t, J.chem.Soc. (London) 1939, 253.
- 6) May & Baker Ltd., A.J. E w i n s und J.N. A s h l e y,
Engl.Pat. 510097 (1939), Amer.Pat. 2204983.
- 7) J.N. A s h l e y, H.J. B a r b e r u.a., J.chem.Soc.
(London) 1942, 103.
- 8) A.J. H e n r y, Nature (London) 152, 690 (1943).
- 9) J.D. B o w e r, F.F. S t e p h e n s und D.G. W i b b e r l e y,
J.chem.Soc. (London) 1950, 3336.
- 10) O. D a n n, Vortrag auf dem Jahreskongress 1966 der A.P.V.,
ref. Dtsch.Apotheker-Ztg. 106, 1387 (1966).
- 11) E. H i e k e, Laborjournal 1962.
- 12) H. H a h n, Diss. Erlangen 1965.
- 13) H.H. M i s e r r e, Diss. Erlangen 1966.
- 14) H. J e n s c h, Angew.Chem. 50, 891 (1937).
- 15) H. J e n s c h, Medizin u. Chemie, Bd. VI, 134 (1958).
- 16) H. J e n s c h, Arzneimittel-Forsch. 5, 634 (1955).

- 17) J.N. Ashley, S.S. Berg und J.M.S. Lucas,
Nature (London) 185, 461 (1960).
- 18) Veselý, Jakeš, Bl. [4] 33,948, ref.: Beilsteins Hand-
buch der org.Chem., 4.Aufl., Berlin 1950, Bd.13, II.Erg. -
Werk, S. 86.
- 19) Houben-Weyl, Methoden der org.Chemie, X/3, 699 (1965),
4.Aufl., G.Thieme Vlg., Stuttgart.
- 20) Tables of Interatomic Distances, Special Publication No.11
of the Chemical Society, London, 1968.
- 21) H. Goto und Mitarb., J.chem.Phys. 45, 3082 (1966).
- 22) C.H. Browning und Mitarb.,
J.Path.Bact. 46, 203 (1938), ref. unter 34).
- 23) C.H. Browning, P. Browning und J.V.M. Robb,
J. Path. Bact. 50, 371 (1940), ref. unter 34).
- 24) L.P. Walls, The Chemotherapy of Trypanosomiasis,
in Progress in Medicinal Chemistry, Vol. III, 69,
Butterworth & Co., Ltd., London 1963.
- 25) P.Z. Gregory, S.J. Holt und R. Slack,
J.chem.Soc. (London) 1947, 87.
- 26) F.H.S. Curd und D.G. Davey, Nature (London),
163, 89 (1949).
- 27) A.D. Ainly und F.H.S. Curd, Imperial Chemical
Industries, Ltd., Brit.Pat. 634818 (1950).
- 28) P.A. Barret, F.H.S. Curd und W. Hepworth,
J.chem.Soc. (London) 1953, 50.
- 29) H.J. Barber, P.Z. Gregory, F.W. Major,
R. Slack und A.M. Woolman,
J.chem.Soc. (London) 1947, 87.

- 30) J.D. Bower, F.F. Stephens und D.G. Wibberley,
J.chem.Soc. (London) 1950 , 3341.
- 31) W.R. Wragg, K. Washbourn, K.N. Brown und J. Hill,
Nature (London) 182 , 1005 (1958).
- 32) S.S. Berg, L. Bretherick, K. Washbourn und
W.R. Wragg, J.chem.Soc. (London) 1963 , 4617 ;
ibid. 1963 , 4623.
- 33) S.S. Berg, J.chem.Soc. (London) 1963 , 3635.
- 34) G.M. Findlay, Recent Advances in Chemotherapy, 3rd Ed.,
J.&A. Churchill Ltd., London, Vol. I, 313 ff., 1950.
- 34a) M. Hartmann und H. Isler (Ciba Pharmaceutical
Products, Inc.), U.S. Pat. 2461156, ref. C.A. 43, 3852h (1949).
- 35) G. Schmidt, Experientia 1965 , 276.
- 36) B.A. Newton, Effects of Antrycide on Nucleic Acid Synthesis
and Function, in Biochemical Studies of Antimicrobial Drugs,
S. 213, Cambridge, at the University Press 1960.
- 37) M.J. Waring, Cross-Linking and Intercalation in Nucleic
Acids, ibid., S. 235.
- 38) J. Josse und J. Eigner, Annual Review of Biochemistry,
Vol. 35, II, 821 (1966).
- 39) W. Huber, Titrationen in nichtwässrigen Lösungsmitteln,
Akademische Vlg.-Ges., Frankfurt 1964.
- 40) J.N. Ashley, J.F. Growe und T. Henshall,
J.chem.Soc. (London) 1948 , 261.
- 41) K. Fries, H. Heering, E. Hemmecke und
G. Siebert, Ann. 527 , 110 (1937).
- 42) R. Rößler, Diss. Erlangen 1959.

- 43) J.E. Banfield, W. Davies, N.W. Gamble und
S. Middleton, J.chem.Soc. (London) 1956 , 4791.
- 44) O. Dann und M. Kokorudz, Chem.Ber. 91 , 178 (1958).
- 45) D.S. Rao und B.D. Tilak, J.scient.ind.Res. (India)
18B , 77 (1959), ref. C.A. 54 , 1485 b (1960).
- 46) H. Hahn, Laborjournal 1964.
- 47) E. Hieke, Diss. Erlangen 1961.
- 48) F. Krollpfeifer, H. Hartmann und F. Schmidt,
Ann. 563 , 15 (1949).
- 49) F. Krollpfeifer, K.L. Schneider und A. Wißner,
Ann. 566 , 139 (1950).
- 50) C. Angelini, Ann.Chimica (Roma) 47 , 705 (1957),
ref. C.A. 52 , 1137e (1958).
- 51) R.D. Schuetz und L. Ciporin,
J.org.Chemistry 23 , 206 (1958).
- 52) T.S. Murthy und B.D. Tilak, J.scient.ind.Res. (India)
19B , 395 (1960), ref. C.A. 55 , 11387h (1961).
- 53) R.A. Nyquist und W.J. Potts, Spectrochim.Acta 1959 , 514.
- 54) S. Rossi und R. Trave, Farmaco (Pavia),
Ed. Sci. 15 , 396 (1960), ref. C.A. 54 , 24501i (1960).
- 55) G.M. Badger, D.C. Clark, W. Davies, K.T.H.
Farrer und N.P. Kefford, J.chem.Soc. (London) 1957 , 2624.
- 56) Y. Matsuki und F. Shoji, Nippon Kagaku Zassi
86 , 1067 (1965), ref. C.A. 65 , 13638 h (1966).
- 57) K. Rabindran, A.V. Sunthakar und B.D. Tilak,
Proc.Indian Acad. Sci., Sect A 36 , 405 (1952),
ref. C.A. 47 , 11190 g (1953).

- 58) J.E. Banfield, W. Davies, B.C. Ennis,
S. Middleton und Q.N. Porter,
J.chem.Soc. (London) 1956, 2603.
- 59) A. Michaelis und H. Siebert, Ann. 274, 312 (1893).
- 60) J.S. Moffalt, J.chem.Soc. (London) 1951, 625.
- 61) Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie 12, 763 (1960).
- 62) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie IX, 18 (1955),
4.Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart.
- 63) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie V/4, 442 (1960),
4.Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart.
- 64) Organikum, 498 (1964), 4.Aufl., VEB Deutscher Vlg. der
Wissenschaften, Berlin.
- 65) R. Royer, P. Demerseman und A. Cheutin,
Bull. Soc. Chim. France 1961, 1534.
- 66) G. Bergen, Privatmitteilung.
- 67) J. Blackwell und W.J. Hickinbottom,
J.chem.Soc. (London) 1961, 1405.
- 68) A. Pinner, Die Imidoäther und ihre Derivate, (1892),
Oppenheim Vlg., Berlin.
- 69) H. Schmid, Chemiker-Ztg. / Chem.Apparatur 90, 351 (1966).
- 70) H. Jensch, Medizin u. Chemie, Bd. VI, 17 (1958).
- 71) H. Jensch, D.R.P. 950637 (1944).
- 72) S. Gabriel und J. Colman, Ber.dtsch.chem.Ges.
32, 2921 (1899).
A.D. Ainley, F.H.S. Curd, W. Hepworth, A.G.
Murray und C.H. Vasey,
J.chem.Soc. (London) 1953, 59.

- 73) Dr. A. Wander A.G., Neth.Appl. 6505224, Oct. 25, 1965,
ref. C.A. 64, 19638 h (1966).
- 74) S.S. Berg, L. Bretherick, K. Washbourn und
W.R. Wragg, J.chem.Soc. (London) 1963, 4623.
- 75) H. Jensch, U.S. Pat. 2673197, Mar. 23, 1954,
ref. C.A. 49, 6303 g (1955).
- 76) L.J. Lohr, Analyt.Chem. 25, 1117 (1953).
- 77) S. Siggia und L.J. Lohr, Analyt.Chem. 21, 1202 (1949).
- 78) Z.J. Vejdelek und M. Protiva,
Chem.Listy 45, 448 (1951), ref. C.A. 47, 8068 g (1953).
- 79) Organikum, 521 (1965), 5. Aufl.,
VEB Deutscher Vlg. der Wissenschaften, Berlin.
- 80) E. Merck A.G., Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-
Chromatographie, Darmstadt.
- 81) A.T. Fuller, Nature (London) 154, 773 (1944),
ref. C.A. 39, 1190⁵ (1945).
- 82) R.L. Shriner und F.W. Neumann,
Chem.Reviews 35, 351 ff (1944).
- 83) K. Auwers und F. Arndt, Ber.dtsch.chem.Ges.
42, 537 (1909).
- 84) H. Gilman und N.J. Beaber,
J.Amer.chem.Soc. 47, 1450 (1925).
- 85) L. Gattermann, Ann. 392, 232 (1912).
- 86) Taboury, Bl. (3) 31, 1185, ref. Beilsteins Handbuch der
org. Chemie, 4.Aufl., Berlin 1923, Bd.6, S.330.
- 87) E. Bourgeois und A. Abraham,
Recueil Trav.chim. Pays-Bas 30, 425 (1911).

- 88) B. R. Baker und Mitarbeiter, J. org. Chemistry 12, 144 (1947).
- 89) W. Heintz, Ann. 136, 241 (1865).
- 90) R. A. Gregg, D. M. Aldermann und F. R. Mayo, J. Amer. chem. Soc. 70, 3741 (1948).
- 91) R. L. Shriner, J. M. Cross u. E. H. Dobratz, J. Amer. chem. Soc. 61, 2002 (1939).
- 92) L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution (1955), Vlg. Steinkopff, Darmstadt.
- 92a) Price und Twiss, J. chem. Soc. (London) 95, 1727, ref. Beilsteins Handbuch der org. Chemie, 4. Aufl., Berlin, Bd. 6, S. 4
- 93) P. Walden und A. Kernbaum, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1959 (1890).
- 94) G. Bergen, Laborjournal 1967.
- 95) T. Naito und K. Ueno, Yakugaku Zassi 79, 1277 (1959), ref. C. A. 54, 4566f (1960).
- 96) Deutsches Arzneibuch, 6. Ausg., 3. Nachtrag 1959, Kommentar, Wissenschaftl. Vlg. -GmbH., Stuttgart, S. 103.
- 97) R. Walther und R. Grossmann, J. prakt. Chem. 78, 478 (1908).
- 98) L. Friedmann und H. Shechter, J. org. Chemistry 26, 2522 (1961).
- 99) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie VIII, 303 (1952), 4. Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart.
- 100) E. Walkenhorst, Laborjournal 1967.

Lebenslauf

Am 17. Februar 1939 wurde ich, Gerd L ü r d i n g, als erstes von drei Kindern des Kaufmannes Rudolf Lürding und dessen Ehefrau Anna, geb. Wielage, in Quakenbrück, Krs. Bersenbrück, geboren.

Vom Herbst 1945 bis Ostern 1950 besuchte ich die evangelische Volksschule und anschließend das Artland-Gymnasium in Quakenbrück. Nach bestandener Reifeprüfung am 12. März 1959 absolvierte ich meine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant vom 1. April 1959 bis zum 31. März 1961 in der Einhorn-Apotheke des Herrn Pharm. -Rat F. Hefter in Emden. Am 22. Oktober 1959 bestand ich am Ulrich-Gymnasium in Norden eine Ergänzungsprüfung im Lateinischen (Kleines Lateinum) und am 14. März 1961 in Aurich die pharmazeutische Vorprüfung.

Im Sommer-Semester 1961 begann ich das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen. Nach der am 4. März 1965 bestandenen Pharmazeutischen Staatsprüfung absolvierte ich anschließend einen Teil meiner Kandidatenzeit bis zum 15. Oktober 1965 in der Bindergaß-Apotheke in Nürnberg. Vom 1. November 1965 an arbeitete ich als Doktorand und studentische Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter Herrn Professor Dr. O. Dann. Ab 1. März 1966 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft beschäftigt und vom 1. Juli 1966 an bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Am 20. März 1964 heiratete ich Fräulein Inge Wenk aus Erlangen.

ooOoo

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
